

Université de Montréal

**Facteurs de risque de développement de troubles
intériorisés : études en Imagerie par Résonance
Magnétique structurelle**

par
Sabrina Suffren

Département de psychologie
Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en Psychologie - option sciences cognitives et neuropsychologie

Janvier 2016

© Sabrina Suffren, 2016

Résumé

Plusieurs facteurs de risque de développement de troubles intérieurs, tels que les troubles d'anxiété et de l'humeur, ont été identifiés dans la littérature. Les deux plus importants facteurs de risques regroupent l'adversité vécue durant l'enfance (par exemple la maltraitance) et le risque parental (c'est-à-dire la présence d'un trouble intérieurisé chez l'un ou les deux parents). Ces facteurs de risque ont été liés à des changements neuroanatomiques similaires à ceux observés en lien avec les troubles intérieurs. Ainsi, en présence de ces facteurs de risque, des anomalies anatomiques pourraient laisser présager l'apparition prochaine d'une symptomatologie de troubles intérieurs chez des individus encore asymptomatiques. Chez les quelques populations de jeunes investiguées, les participants présentaient des comorbidités et/ou étaient sous médication, ce qui rend difficile l'interprétation des atteintes cérébrales observées. Ce travail de thèse s'est intéressé aux liens entre ces deux facteurs de risque et les substrats neuroanatomiques associés à chacun d'eux, chez des adolescents asymptomatiques et n'étant sous aucune médication. **Une première étude** a examiné le lien entre le niveau de pratiques parentales coercitives et le niveau de symptômes d'anxiété, mesurés de manière longitudinale depuis la naissance, et les différences neuroanatomiques observées à l'adolescence (voir Chapitre 2). **Une deuxième étude** a examiné le lien entre le risque parental de développer des troubles d'anxiété et les différences neuroanatomiques observées à l'adolescence (voir Chapitre 3). **Une troisième étude** s'est intéressée au lien entre le risque parental de développer un trouble de dépression ou un trouble bipolaire et les différences neuroanatomiques observées à l'adolescence (voir Chapitre 4). Les résultats démontrent des différences de volume et/ou d'épaisseur corticale dans plusieurs structures clés impliquées dans le traitement et la régulation des émotions. C'est le cas du cortex préfrontal, de l'amygdale, de l'hippocampe et du striatum. Ces résultats suggèrent que certaines des différences neuroanatomiques observées dans les troubles intérieurs peuvent être présentes avant que le trouble ne se manifeste, et représenter des marqueurs neuronaux du risque de développer le trouble. Les implications théoriques et les limites de ces trois études sont finalement discutées dans le Chapitre 5.

Mots-clés : *Adversité, risque parental, trouble intérieurisé, anxiété, IRM, VBM, FreeSurfer*

Abstract

Several risk factors for the development of internalized disorders such as anxiety, depression, and bipolar disorders have been identified in the literature. The two most important risk factors include adversity during childhood (i.e. abuse, neglect and harsh parenting) and parental risk (i.e. the presence of an internalized disorder in one or both parents). These risk factors have been linked to anatomical changes in several brain structures, which are similar to those observed in internalized disorders. Thus, in the presence of these risk factors, anatomical abnormalities may predict the appearance of internalized disorders in asymptomatic individuals. In the few studies that have investigated the influence of these risk factors in a youth population, participants often had comorbidities and/or were medicated, which makes the observed anatomical changes difficult to interpret. This work has focused on these two risk factors (i.e. adversity during childhood, in the form of harsh parenting, and the parental risk) and their link with the anatomical cerebral substrates, in asymptomatic and un-medicated adolescents. **A first study** examined the link between harsh parenting, levels of anxiety symptoms, as measured longitudinally from birth, and neuroanatomical differences in adolescents (see Chapter 2). **A second study** examined the link between parental risk of developing anxiety disorders, and neuroanatomical differences in adolescents (see Chapter 3). **A third study** looked at the link between parental risk for developing depressive disorder or bipolar disorder, and neuroanatomical differences in adolescents (see Chapter 4). Results show differences in volume and/or cortical thickness of several key cerebral structures involved in emotional processing and regulation. This is the case of the prefrontal cortex, orbitofrontal cortex, anterior cingulate cortex, the amygdala, hippocampus and striatum. These results suggest that some neuroanatomical differences in internalized disorders may be present before the disorder emerges, and represent neuronal markers denoting the risk of developing the disorder. The theoretical implications and limitations of these three studies are discussed in Chapter 5.

Keywords : *Adversity, parental risk, internalized disorder, anxiety, MRI, VBM, FreeSurfer*

Table des matières

Résumé	2
Abstract	3
Table des matières	4
Liste des tableaux.....	6
Liste des figures	7
Liste des sigles et abréviations.....	8
Remerciements	10
Chapitre 1. Contexte théorique	11
1.1. Introduction.....	11
1.2. Troubles intériorisés, facteurs de risque et traitement émotionnel	12
1.3. Le cerveau des émotions et son fonctionnement	16
1.4. Troubles intériorisés et anatomie du cerveau des émotions.....	19
1.5. Facteurs de risque et anatomie du cerveau des émotions	22
1.6. Des facteurs confondants	25
1.7. Objectifs.....	29
Chapitre 2. Adversité et symptômes d'anxiété chroniques.....	31
2.1. Abstract	32
2.2. Introduction.....	33
2.3. Methods and Materials.....	35
2.4. Results.....	38
2.5. Discussion	42
2.6. Supplemental material	45
2.6.1. eMethods: additional details of the methods	45
2.6.2. eResults: results of additional regression analyses	50

Chapitre 3. Risque parental aux troubles anxieux	52
3.1. Abstract.....	53
3.2. Introduction.....	54
3.3. Methods and Materials.....	57
3.4. Results.....	60
3.5. Discussion	64
3.6. Supplemental Material	67
 Chapitre 4. Risque parental aux troubles de l'humeur	 71
4.1. Abstract	72
4.2. Introduction.....	73
4.3. Methods.....	75
4.4. Results.....	80
4.5. Discussion	83
 Chapitre 5. Discussion générale	 87
5.1. Résumé des objectifs et résultats	87
5.2. Discussion des résultats	90
5.2.1. Hypothèses concernant le développement cérébral	90
5.2.2. Les différentes composantes neuroanatomiques.....	97
5.2.3. Les jeunes à risque parental de troubles de l'humeur	99
5.3. Limites et perspectives futures.....	100
5.3.1. Sélection des participants et mesures effectuées	100
5.3.2. Les troubles intériorisés : Continuum ou catégories distinctes?	103
5.3.3. Différences anatomiques observées : Causes ou conséquences?.....	104
5.3.5. D'autres variables médiatrices ou modératrices	105
5.4. Conclusion	106
 Annexe 1: Questionnaire sur les pratiques parentales.....	 i
Annexe 2: Liste des publications	vi

Liste des tableaux

Chapitre 2 : article 1

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the participants, separately for high and low levels of harsh parenting, and high and low anxiety levels ^a	37
Table 2. Significant main effects of harsh parenting in cortical and subcortical gray matter volumes.	40

Chapitre 3 : article 2

Table 1. Demographic characteristics of the participants, separately for anxiety (Anx), at risk for anxiety (AR) and comparison (C) groups ^a	59
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Chapitre 4 : article 3

Table 1. Demographic characteristics of youths at risk for major depression disorder, youths at risk for bipolar disorder and comparison youths.	77
Table S1. Clinical characteristics of youths at risk for major depression disorder, youths at risk for bipolar disorder and comparison youths.	77
Table S2. Significant gray matter volume and cortical thickness differences between at risk for depression, at risk for bipolar disorder and comparison groups.	81

Liste des figures

Chapitre 1 : contexte théorique

Figure 1. Schéma simplifié des structures cérébrales impliquées dans les différentes étapes du traitement de stimuli émotionnels.	17
Figure 2. Représentation graphique de l'épaisseur et de la surface corticale.	28

Chapitre 2 : article 1

Figure 1. Smaller prefrontal cortex volumes in adolescents with high levels of harsh parenting, compared to those with low levels of harsh parenting.	39
Figure 2: Smaller subcortical volumes in adolescents with high levels of harsh parenting, compared to those with low levels of harsh parenting.	41
Figure 3. Significant parenting-by-anxiety interactions.	42
Supplemental Figure 1. Developmental trajectories groups for the (a) youths' anxiety symptoms and (b) maternal harsh parenting practices (N=1761).	48

Chapitre 3 : article 2

Figure 1. Symptoms of anxiety and depression in the three groups.	61
Figure 2. Cortical structures significant differences between the groups.	62
Figure 3. Limbic structures significant differences between the groups.	63

Chapitre 4 : article 3

Figure 1. Regions of interest (ROIs) examined in this study.	80
Figure 2. Group differences in the left dorsolateral prefrontal cortex grey matter volume.	81
Figure 3. Volume of the left isthmus PCC (panel A) and cortical thickness of the medial OFC (panel B) and rostral middle frontal cortex (panel C), for the three groups.	82

Chapitre 5 : Discussion générale

Figure 1. Développement normal du volume du cortex préfrontal, de l'amygdale et de l'hippocampe entre 6 et 25 ans.	91
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Liste des sigles et abréviations

IRM/MRI	Imagerie par Résonance Magnétique / Magnetic resonance imaging
CPF/PFC	Cortex Pré-Frontal / PreFrontal Cortex
CCA/ACC	Cortex Cingulaire Antérieur / Anterior Cingulate Cortex
COF/OFC	Cortex Orbito-Frontal / Orbito-Frontal Cortex
PCC	Posterior Cingulate Cortex
BA	Brodmann Area
RI/ROI	Régions d'Intérêt / Region Of Interest
VBM	Voxel Based Morphometry
MNI	Montreal Neurological Institut
TBV	Total Brain Volume
GMV, CT, SA	Gray Matter Volume, Cortical Thickness, Surface Area
CBCL	Child Behavior Checklist
K-SADS	Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia
STAI-C	State-Trait Anxiety Inventory
SCARED-R	Screen for Child Anxiety Related Disorders – Revised
CDI	Child Depression Inventory
SCID	Structured Clinical Interview for DSM Disorders
YMRS, MDQ	Young Mania Rating Scale, Mood Disorder questionnaire
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
SES	Socio-Economic Statut
IQ	Intellectual Quotient
H/L H, H/L Anx	High/Low Harsh parenting, High/Low Anxiety
AR, C	At risk, Comparison groups
Anx	Anxiety Disorder
MDD	Major Depressive Disorder
BD	Bipolar Disorder
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
PTSD	Post-Traumatic Stress Disorder

À Noëlle, pour l'amour et la force que tu as su transmettre

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier mes directeurs de thèse, Françoise Maheu et Franco Lepore, pour leur implication, leur aide et leur compréhension tout au long de ce travail. Un merci tout particulier à Françoise pour sa patience et sa disponibilité, et pour m'avoir donné l'occasion de suivre une formation solide et de travailler sur des projets passionnants.

Un grand merci aussi à tous ceux qui m'ont soutenue, de près comme de loin, dans cette longue, longue aventure. Je pense particulièrement aux amis présents au jour le jour au laboratoire. Merci à Mélissa Chauret, Caroline Kraushaar, Valérie La-Buissonnière-Ariza, Marouane Nassim, Sandrine Mendizabal et Simona Manescu, pour leur présence, leur amitié, leur aide et soutien, autant professionnel que personnel. Un grand grand merci à Alan Tucholka pour son aide, sa supervision scientifique sans limites et son amitié. Je pense également à ceux qui ont toujours été là, dans les bons comme dans les moins bons moments. Merci à Nathalie Lepaulle, Gaëlle Dumel, Sana Sabouni, Sandra Rosselet, Ruba Alchaer, Hussam Sabouni, Mathieu Landry, Mélanie Bolduc, Serge Lévesque, Evelyne Channe, Julien Bideau, Vickie Lamoureux, Fatima Adda Bouchard, Katia Gagnon, Géraldine Grosjaques, Jennifer Bastart et Solène Ambrosi. Vous avez su me donner la confiance et l'appui nécessaire pour aller au bout de ce travail. Je ne serais pas passée au travers sans vous, et votre présence dans ma vie n'a pas de prix.

Enfin, merci à ma famille, pour avoir toujours été là malgré la distance et les différents choix de vie que nous avons faits. Merci à mes parents, Christian Suffren et Murielle Favre; mes frères, Cyril et Lionel Suffren; et mes nièces, Louanne et Mayline Suffren, pour leur amour inconditionnel, leur soutien et leur accueil durant toutes ces années. Un grand merci également à Emmanuelle Garcia et sa famille, particulièrement Corine et Didier Garcia. Vous avez été là dans les moments les plus difficiles et je ne pourrais jamais vous remercier assez. Enfin, merci à Pierre, Nadine et Éliane Favre; Amandine Duglas; Stéphanie, Yan, Brigitte et Maurice Suffren, pour m'avoir toujours soutenue dans mes projets de vie.

Chapitre 1. Contexte théorique

1.1. Introduction

La capacité d'identifier tôt dans la vie les personnes les plus à risque de développer un trouble psychiatrique, afin de pouvoir mettre en place des interventions préventives, demande de comprendre les fondements génétique et neurobiologique du développement de ces troubles (Hirshfeld-Becker, Micco, Simoes, & Henin, 2008). Les troubles intériorisés, tels que les troubles d'anxiété et de l'humeur, sont des problèmes majeurs de santé publique. En effet, les troubles d'anxiété débutent généralement durant l'enfance ou l'adolescence et ont une prévalence vie entière estimée entre 25 et 35 % chez des adolescents et des adultes (Kessler et al., 2005; Merikangas et al., 2010). Les troubles de l'humeur débutent souvent durant l'adolescence ou le début de l'âge adulte (De Girolamo, Dagani, Purcell, Cocchi, & McGorry, 2012; Monk, 2008). Le trouble dépressif a une prévalence vie entière estimée à 10-20 %, alors que le trouble bipolaire a une prévalence estimée à environ 3-4 %, chez des adolescents et des adultes (Kessler et al., 2005; Merikangas et al., 2010). De plus, lorsqu'ils ne sont pas traités, les symptômes et les troubles intériorisés vécus durant l'enfance se poursuivent fréquemment de manière chronique tout au long de l'âge adulte, augmentant ainsi le risque de souffrir de troubles anxieux et de l'humeur à l'âge adulte (Avenevoli & Merikangas, 2006; Beesdo, Knappe, & Pine, 2009; Bittner et al., 2007; Hirshfeld-Becker et al., 2008; Stein et al., 2001). D'autre part, ces troubles sont associés à de la détresse, une mauvaise qualité de vie, une altération du fonctionnement social, familial et scolaire (Kessler, Foster, Saunders, & Stang, 1995; Velting & Albano, 2001); et des coûts socioéconomiques élevés (Kim-Cohen et al., 2003; Rapee, Schniering, & Hudson, 2009; Waddell, Hua, Orion, Peters, & McEwan, 2007).

L'adolescence se caractérise par d'importants changements dans les fonctions émotionnelles, comportementales et cognitives. Ces changements semblent soutenus par le cerveau en développement, dont la maturation se prolonge jusqu'à l'âge adulte (Giedd & Rapoport, 2010; Gogtay & Thompson, 2010). Au cours de cette période sensible, le cerveau peut être modulé par des facteurs environnementaux tel que l'environnement familial. Plusieurs facteurs de risques de développement de troubles intériorisés ont été identifiés dans la littérature. C'est le cas de l'adversité vécue durant l'enfance (par exemple la maltraitance),

ainsi que la présence d'un trouble intériorisé chez les parents. D'autre part, les pratiques parentales sévères semblent être utilisées de manière importante en Amérique du Nord. En effet, entre 11 % (au Québec) et 80 % (aux États-Unis) des parents rapportent avoir utilisé la punition corporelle, alors que 50 % rapportent avoir déjà crié ou menacé leur enfant au Québec (Clément, Bernèche, Fontaine, & Chamberland, 2013; Gershoff, 2008). Étant donné la grande prévalence des troubles intériorisés dans la population, ainsi que la présence importante de pratiques parentales sévères exercées de manière chronique dans la population canadienne (Wood, McLeod, Sigman, Hwang, & Chu, 2003), il semble d'une importance capitale d'améliorer les connaissances sur la mise en place et les facteurs de risque précipitant l'émergence de ces troubles, ainsi que sur les corrélats neuronaux associés aux troubles intériorisés et à leurs facteurs de risque à l'adolescence.

Cette thèse s'intéresse à l'anatomie du cerveau d'adolescents à risque de développer des troubles intériorisés de par le vécu d'adversité durant l'enfance ou de par la présence d'un trouble intériorisé chez au moins un des parents biologiques. La question principale est l'identification de marqueurs neuronaux du risque de développer un trouble intériorisé à l'adolescence. De plus, nous souhaitons savoir si le risque de développer un trouble intériorisé est associé aux mêmes différences anatomiques que celles observées dans les troubles intériorisés chez les jeunes. Deuxièmement, nous nous sommes demandé si différents facteurs de risque étaient liés aux mêmes différences dans l'anatomie du cerveau, ou si l'on pouvait distinguer des liens différents dépendamment du facteur de risque vécu par l'adolescent.

1.2. Troubles intériorisés, facteurs de risque et traitement émotionnel

1.2.1. Catégorisation clinique des troubles intériorisés

Les troubles d'anxiété sont caractérisés par une réponse de peur ou d'inquiétude excessive qui interfère avec le fonctionnement ou cause une détresse importante (American-Psychiatric-Association, 2013). Ils regroupent le trouble panique, le trouble d'anxiété sociale, le trouble d'anxiété généralisé, la phobie spécifique et le trouble de stress post-traumatique. Le

trouble panique est caractérisé par une crainte excessive et des attaques de panique, le trouble d'anxiété sociale par une crainte de situations sociales, et le trouble d'anxiété généralisée par une inquiétude excessive générale. L'ensemble de ces troubles d'anxiété est diagnostiqué sur la base des symptômes présents ou passés, sauf pour le trouble de stress post-traumatique qui inclut un facteur d'étiologie (la présence d'une expérience très traumatique). D'autre part, la phobie spécifique est un trouble d'anxiété lié à un seul objet de peur, contrairement aux autres troubles d'anxiété, qui affectent un éventail plus large de situations. Pour cette raison, le trouble de stress post-traumatique et la phobie spécifique, ainsi que les atteintes neurobiologiques qui y sont associées, pourraient ne pas être représentatifs des autres troubles d'anxiété et ont été exclus dans cette thèse.

La dépression majeure se définit principalement par une humeur dépressive, un manque d'intérêt et de plaisir, des difficultés de sommeil et/ou d'appétit et des problèmes de concentration. Le trouble bipolaire se définit par des épisodes où l'humeur est anormalement élevée (se manifestant souvent par une augmentation de l'énergie, des activités, de l'estime de soi, par des idées de grandeur, un engagement excessif dans des activités agréables aux conséquences potentiellement néfastes et une réduction du besoin de sommeil), accompagnés le plus souvent d'épisodes dépressifs (American-Psychiatric-Association, 2013). Tout comme pour les troubles anxieux, les troubles de l'humeur sont diagnostiqués sur la base des symptômes présents ou passés. Les facteurs étiologiques ou biologiques, incluant l'adversité vécue durant l'enfance et la présence d'un trouble intériorisé chez les parents, ne sont pas pris en compte pour leur diagnostic. Il est cependant reconnu que ces facteurs de risque jouent un rôle important dans l'étiologie des troubles de l'humeur comme des troubles anxieux.

1.2.2. Facteurs de risque de troubles intériorisés

Plusieurs facteurs de risque de développement de troubles intériorisés, et particulièrement de troubles d'anxiété et de dépression, ont en effet été identifiés. Ces facteurs de risques peuvent être intrinsèques/génétiques ou extrinsèques/environnementaux. Les facteurs de risques intrinsèques regroupent l'hérédité et la génétique, la présence de troubles ou de symptômes d'anxiété ou de dépression durant l'enfance ou l'adolescence, la sensibilité élevée à l'anxiété, le tempérament (par exemple l'inhibition comportementale), l'estime de soi faible, ou encore le genre, avec un risque plus élevé chez les femmes. Les facteurs de risques

extrinsèques regroupent l'environnement familial, l'adversité (par exemple la maltraitance), les événements traumatiques vécus (particulièrement les événements récents), le niveau économique et/ou scolaire, et les contaminants environnementaux (par exemple le plomb et le mercure) (Beesdo et al., 2009; Blanco et al., 2014; Pelkonen, Marttunen, Kaprio, Huurre, & Aro, 2008; D.S. Pine, Cohen, Cohen, & Brook, 1999; Walsh et al., 2014). Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés aux deux plus importants facteurs de risques identifiés dans la littérature, soit l'adversité vécue durant l'enfance et le risque parental; tout en contrôlant le genre, l'âge, le statut socio-économique, le quotient intellectuel et les événements traumatiques vécus.

L'adversité vécue durant l'enfance représente un des plus importants facteurs de risque pour le développement de troubles d'anxiété et de l'humeur durant l'enfance ou à l'âge adulte (Gershon, Sudheimer, Tirouvanziam, Williams, & O'Hara, 2013; Green, McLaughlin, Berglund, & et al., 2010; McLeod, Wood, & Weisz, 2007). Le vécu d'adversité durant l'enfance semble en effet être lié à un plus grand risque d'émergence de troubles intériorisés, mais aussi à l'accélération de cette émergence et à une sensibilité plus grande aux stress mineurs vécus plus tard dans la vie (Pizzagalli, 2014). En effet, le vécu d'adversité semble prédire près de 45 % des troubles psychiatriques émergeant durant l'enfance, et près de 30 % des troubles psychiatriques émergeant à l'âge adulte (Bogdan & Hariri, 2012). L'adversité peut se définir comme de la maltraitance ou de l'abus sévère (c'est-à-dire de la maltraitance physique, sexuelle ou émotionnelle ou de la négligence physique ou émotionnelle); mais aussi par des pratiques parentales coercitives (c'est-à-dire des comportements éducationnels coercitifs - par exemple frapper, crier, agripper ou secouer l'enfant -, hostiles, froids, ou encore des critiques verbales importantes utilisées de manière chronique). Dans les deux cas, l'adversité vécue durant l'enfance et l'adolescence joue un rôle critique dans le développement physique et mental d'un individu. Cependant, les pratiques parentales coercitives représentent un stresser de moindre intensité, en comparaison à la maltraitance ou l'abus sévère. En conséquence, ce type d'adversité n'est pas lié à l'apparition d'un trouble de stress post-traumatique, alors que c'est souvent le cas lors de vécus d'adversité sévère.

La présence d'un trouble intériorisé chez l'un ou les deux parents a également été identifiée comme un facteur de risque important dans le développement de troubles

intériorisés plus tard dans la vie de l'enfant. En effet, les enfants dont les parents souffrent d'anxiété ont une à treize fois plus de risque de développer un trouble d'anxiété comparativement à des enfants dont les parents ne présentent pas de trouble d'anxiété (Hirshfeld-Becker et al., 2008; Merikangas, Avenevoli, Dierker, & Grillon, 1999). Parmi les enfants dont les parents souffrent de dépression majeure, 20 à 41 % développeront eux-mêmes une dépression, et plusieurs développeront aussi un trouble d'anxiété ou un trouble bipolaire (Avenevoli & Merikangas, 2006; S. H. Goodman, 2007). Enfin, parmi les enfants dont les parents sont atteints de trouble bipolaire, 4 à 15 % développeront un trouble bipolaire, et plusieurs présenteront un trouble d'anxiété ou un trouble de dépression (Avenevoli & Merikangas, 2006; Goldstein et al., 2010; Henin et al., 2005; Hirshfeld-Becker et al., 2006; Reichart et al., 2004; Singh et al., 2007). De plus, les enfants de parents atteints d'un trouble intériorisé présentent plus de difficultés scolaires et sociales, et rapportent avoir plus d'inquiétudes, de plaintes somatiques, d'anxiété et d'humeur dépressive (Biederman et al., 2004; Maoz et al., 2014; S. M. Turner, Beidel, & Costello, 1987).

1.2.3. Traitement émotionnel

Une plus grande sensibilité aux informations négatives et menaçantes a été observée chez les adolescents anxieux (Monk & Pine, 2004; Pine, 2007) et dépressifs (Leppänen, 2006). En effet, les jeunes qui souffrent d'un trouble anxieux, en comparaison à des jeunes n'ayant pas de trouble, ont une sensibilité plus importante à la menace, aux informations négatives, accordent plus d'importance aux informations négatives et anticipent plus d'évènements négatifs (Gifford, Reynolds, Bell, & Wilson, 2008; Monk & Pine, 2004; D.S. Pine, 2007; Weems, Costa, Watts, Taylor, & Cannon, 2007). Les jeunes ayant un trouble dépressif, en comparaison à des jeunes n'ayant pas de trouble, présentent également une sensibilité plus importante vers les stimuli négatifs, une interprétation plus négative des émotions neutres, une attention diminuée vers les stimuli positifs et une plus grande mémoire pour les stimuli émotionnels négatifs (Jacobs, Reinecke, Gollan, & Kane, 2008; Ladouceur et al., 2005; Leppänen, 2006; Maalouf et al., 2012). Les études sont plus rares chez les jeunes ayant un trouble bipolaire, mais ils semblent présenter des biais similaires aux jeunes dépressifs (Gotlib, Traill, Montoya, Joormann, & Chang, 2005; Kraushaar et al.).

Tout comme dans les troubles d'anxiété et de dépression, les jeunes exposés à de l'adversité de façon chronique durant leur développement (par exemple, la négligence, l'abus émotionnel, physique, sexuel, ou le placement institutionnel) présentent une attention et une sensibilité exagérée aux stimuli négatifs, en particulier aux visages menaçants (Masten et al., 2008; D.S. Pine et al., 2005; Pollak & Tolley-Schell, 2003; Wismer Fries & Pollak, 2004). Les jeunes à risque parental d'anxiété et de dépression sont également plus sensibles à la menace et aux informations négatives (Perez-Olivas, Stevenson, & Hadwin, 2011). De plus, le traitement émotionnel semble aussi biaisé vers les informations négatives chez des jeunes à risque parental de développer un trouble de dépression ou un trouble bipolaire (Gotlib et al., 2005; Joormann, Talbot, & Gotlib, 2007; Leppänen, 2006).

Étant donné la ressemblance des difficultés relatives au traitement émotionnel observées chez les jeunes ayant un trouble intériorisé et chez les jeunes à risque d'en développer un, une meilleure connaissance des corrélats neuronaux liés aux risques de développer un trouble intériorisé tôt lors du développement revêt une importance considérable. En effet, l'exposition à de l'adversité durant l'enfance et la présence d'un trouble intériorisé chez les parents, ont des implications neurobiologiques chez l'enfant (Ansell, Rando, Tuit, Guarnaccia, & Sinha, 2012; Frodl & O'Keane, 2013). Les régions cérébrales affectées par ces différents types de stressors sont les mêmes que les régions cérébrales impliquées dans plusieurs maladies psychiatriques, incluant les troubles d'anxiété et de l'humeur. En effet, le dysfonctionnement affectif est une caractéristique centrale de ces troubles, qui impliquent tous une certaine forme de dérégulation du traitement et de la régulation des émotions (Monk, 2008).

1.3. Le cerveau des émotions et son fonctionnement

Les modèles neuroanatomiques de l'anxiété et des troubles de l'humeur dérivent des connaissances issues de l'imagerie fonctionnelle. Les recherches en neuro-imagerie fonctionnelle proposent une dérégulation de plusieurs circuits neuronaux impliquant les régions cérébrales préfrontales (particulièrement le CPF médial, mais aussi le CPF dorsolatéral) et les structures limbiques (c'est à dire l'amygdale, l'hippocampe et le striatum)

dans les troubles d'anxiété, les troubles de l'humeur et les facteurs de risque pour ces troubles. Dans le fonctionnement normal du traitement et de la régulation des émotions, les régions préfrontales interagissent avec les structures sous-corticales (particulièrement l'amygdale et le striatum ventral) afin de moduler et réguler les différentes étapes du traitement des émotions. Dans les troubles anxieux, dépressif et bipolaire, cette interaction semble être dysfonctionnelle (Blond, Fredericks, & Blumberg, 2012; Duval, Javanbakht, & Liberzon, 2015; Monk, 2008; Price & Drevets, 2012) (voir figure 1).

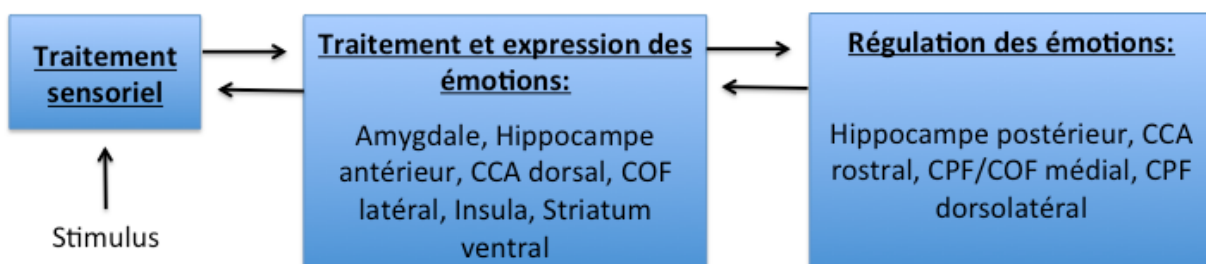


Figure 1. Schéma simplifié des structures cérébrales impliquées dans les différentes étapes du traitement de stimuli émotionnels. (Adapté de Lappanen et al., 2006 et Duval et al., 2015).

Note. CCA, Cortex Cingulaire Antérieur; COF, Cortex Orbito-Frontal; CPF, Cortex PréFrontal.

1.3.1. Régions impliquées dans le traitement et l'expression des émotions

Autant chez les adultes que chez les jeunes, l'amygdale et l'hippocampe antérieur sont impliqués dans le traitement des émotions et dans l'acquisition et l'expression d'une peur apprise/conditionnée (Duval et al., 2015; Milad & Quirk, 2012). Le cortex cingulaire antérieur dorsal, ainsi que le cortex orbitofrontal latéral (ou CPF ventro-latéral), semblent également jouer un rôle dans l'expression de la peur et de l'anxiété (Milad, Quirk, et al., 2007; Milad & Rauch, 2007). L'amygdale et le cortex cingulaire antérieur dorsal semblent traiter les signaux aversifs et envoyer des outputs à l'hypothalamus, les ganglions de la base, et le tronc cérébral afin de produire des comportements défensifs (Duval et al., 2015). L'amygdale est généralement plus activée lors de tâches émotionnelles, dans différents troubles intérieurs et facteurs de risque pour ces troubles, en comparaison à des participants en bonne santé ou n'ayant pas de facteur de risque de développer un trouble intérieur (Blond et al., 2012; Etkin & Wager 2007; Maheu et al., 2010; McCrory et al., 2013; McCrory, De Brito, Sebastian, et

al., 2011; McLaughlin, Peverill, Gold, Alves, & Sheridan, 2015; Monk, 2008; Monk et al., 2008). L'insula a été associée, entre autres, à la vigilance lors de menaces imprévisibles et à la sensibilité à l'anxiété (Duval et al., 2015; Shin & Liberzon, 2009). Le striatum ventral présente de fortes connexions avec le CPF médial et a été impliqué dans le traitement des récompenses (par exemple les stimuli sociaux positifs, la nourriture, ou encore l'argent) (Edmiston et al., 2011; Monk, 2008). Le CCA dorsal, ainsi que le COF latéral, l'insula et le striatum, semblent également plus activés lors de tâches émotionnelles chez des personnes ayant un trouble d'anxiété ou de dépression ou étant à risque d'en développer (Duval et al., 2015; Leppänen, 2006; McCrory, De Brito, Sebastian, et al., 2011; McLaughlin et al., 2015; Milad, Quirk, et al., 2007; Milad & Rauch, 2007).

1.3.2. Régions impliquées dans la régulation des émotions

Bien que l'hippocampe antérieur soit impliqué dans la production des émotions, l'hippocampe postérieur semble être impliqué dans l'encodage de l'information contextuelle associée à l'information menaçante, dans l'extinction de la peur, en ayant un rôle de régulateur de la réponse de l'amygdale lorsque le contexte est sécuritaire, ainsi que dans le rappel de cette extinction (Duval et al., 2015; Milad, Wright, et al., 2007). Le cortex préfrontal ventromédial, incluant le cortex préfrontal/orbitofrontal médian (une partie des aires de Brodmann, BA 10, 11 et 47) et le cortex cingulaire antérieur rostral (incluant le CCA subgénual, BA 24, 25, 32) a été impliqué dans le contrôle et l'extinction de la réponse de peur, ainsi que dans le rappel de cette extinction (Delgado, Nearing, LeDoux, & Phelps, 2008; Milad & Quirk, 2012; Milad, Wright, et al., 2007; Phelps, Delgado, Nearing, & LeDoux, 2004). Il reçoit des inputs de l'hippocampe et du thalamus et projette à l'amygdale et au striatum ventral, afin de moduler les comportements de peur sur la base d'informations complexes de l'environnement (Duval et al., 2015; Price & Drevets, 2012). Le cortex préfrontal dorsolatéral (BA 9 et 46) est aussi impliqué dans la régulation des émotions et la modulation de l'attention (Duval et al., 2015). Tout comme le CPF ventromédial, il semble responsable de la régulation de plusieurs structures sous corticales, telles que l'amygdale et le striatum ventral (Burrus, 2013). Les structures préfrontales médiales, ainsi que l'hippocampe, semblent impliqués dans la régulation automatique des émotions, alors que les structures préfrontales latérales semblent davantage responsables de la régulation volontaire (Rive et al., 2013). Ces régions du CPF

semblent moins activées lors de tâches émotionnelles dans différents troubles intérieurs, en comparaison à des participants en bonne santé (Blond et al., 2012; Lissek, 2012). Au contraire, chez les adultes et les jeunes à risque de développer un trouble intérieur, il est plus souvent rapporté une augmentation de l'activation des régions du CPF lors de tâches émotionnelles (Killgore & Yurgelun-Todd, 2006; Monk et al., 2008). Cette hyperactivation apparaîtrait potentiellement dans le but de réduire l'activité trop importante de l'amygdale, et de prévenir l'apparition de troubles ou de symptômes intérieurs (Monk, 2008).

Quelques études se sont intéressées à la relation entre le fonctionnement et l'anatomie des structures impliquées dans le traitement et la régulation des émotions. Une étude rapporte, chez des adultes dépressifs, que l'augmentation de l'activité de l'amygdale durant le traitement d'informations émotionnelles était associée à une diminution de son volume (Siegle, Konecky, Thase, & Carter, 2003). Une autre étude chez des adolescents ayant un trouble bipolaire rapporte également une diminution du volume de l'amygdale et une augmentation de son activité face au traitement de stimuli émotionnels, en comparaison à des jeunes n'ayant pas de trouble (Kalmar et al., 2009). Bien que les études s'intéressant à l'anatomie du cerveau des émotions dans les troubles intérieurs soient nombreuses, le lien entre le fonctionnement et l'anatomie de ces structures n'est pas clair. Étant donné l'hétérogénéité des résultats neuroanatomiques concernant le cerveau des émotions chez les jeunes, une revue exhaustive et systématique de la littérature a été effectuée pour l'ensemble des résultats neuroanatomiques présentés ci-dessous.

1.4. Troubles intérieurs et anatomie du cerveau des émotions

1.4.1. Troubles d'anxiété

Il existe peu d'études portant sur les troubles d'anxiété chez les jeunes, et les résultats sont très hétérogènes. Généralement, le volume des régions du CPF/COF/CCA ne semble pas différent entre des jeunes ayant un trouble d'anxiété et des jeunes n'en ayant pas (De Bellis, Keshavan, Shifflett, Iyengar, Dahl, et al., 2002; Liao et al., 2013; Liao et al., 2014; Milham et al., 2005; Mueller et al., 2013), bien qu'une étude ait rapporté une diminution du volume du COF chez des jeunes anxieux comparés à des jeunes non anxieux (Strawn et al., 2013). Deux

études se sont intéressées à l'épaisseur corticale de ces structures dans les troubles anxieux, l'une rapportant une plus petite épaisseur corticale du COF chez des jeunes épileptiques anxieux de 12 ans (Jones et al., 2015), l'autre rapportant une plus grande épaisseur corticale du cortex frontal moyen rostral chez des jeunes anxieux de 14 ans (Strawn et al., 2014), en comparaison à des jeunes non anxieux. Concernant les structures sous-corticales, le volume de l'insula semble plus grand (Mueller et al., 2013) ou égal (Liao et al., 2013; Liao et al., 2014) entre des jeunes anxieux et des jeunes non anxieux. Les résultats concernant le volume de l'amygdale dans les troubles anxieux sont mixtes, avec un volume plus grand (De Bellis et al., 2000; Jones et al., 2015), plus petit (Milham et al., 2005; Mueller et al., 2013), ou une absence de différence (Liao et al., 2013; Liao et al., 2014), en comparaison à des jeunes non anxieux. Le volume de l'hippocampe et du noyau caudé ne semble pas différent entre des jeunes anxieux et des jeunes non anxieux (De Bellis et al., 2000; Jones et al., 2015; Liao et al., 2013; Liao et al., 2014; Milham et al., 2005), bien qu'une étude ait montré un volume plus petit de l'hippocampe antérieur dans les troubles d'anxiété (Mueller et al., 2013).

1.4.2. Troubles de l'humeur

Dans le trouble de dépression pédiatrique, en comparaison à des jeunes sans diagnostic psychiatrique, les études ne rapportent généralement pas de différence pour le volume et l'aire du CPF/COF (H. H. Chen et al., 2008; M. Goodman et al., 2011; MacMaster, Carrey, Langevin, Jaworska, & Crawford, 2014; Reynolds et al., 2014), bien qu'une étude montre un COF latéral plus grand (H. H. Chen et al., 2008) et une autre un volume plus petit du CPF/COF (Shad, Muddasani, & Rao, 2012). Le volume du CCA semble généralement plus petit (M. Goodman et al., 2011; MacMaster et al., 2014; Pannekoek et al., 2014), bien qu'une étude rapporte une absence de différence (Reynolds et al., 2014). L'épaisseur corticale de ces structures semble plus petite chez des jeunes enfants (Marrus et al., 2015), et plus grande chez des adolescents (Reynolds et al., 2014). Le volume de l'insula semble plus petit (Belden et al., 2015). Concernant les structures sous-corticales, les jeunes ayant un trouble de dépression, en comparaison à des jeunes n'en ayant pas, ont généralement un striatum plus petit (Matsuo et al., 2008; Shad et al., 2012), bien qu'une étude rapporte une absence de différence (MacMaster et al., 2014). L'hippocampe semble plus petit (Caetano et al., 2007; MacMaster et

al., 2014; MacMaster & Kusumakar, 2004; MacMaster et al., 2008; Rao et al., 2010; Suzuki et al., 2013), bien que plusieurs études rapportent une absence de différence (S. MacMillan et al., 2003; Pannekoek et al., 2014; Rosso et al., 2005). Le volume de l'amygdale semble égal (Caetano et al., 2007; MacMaster et al., 2008; S. MacMillan et al., 2003; Pannekoek et al., 2014), bien qu'une étude rapporte une amygdale plus petite (Rosso et al., 2005).

Dans le trouble bipolaire pédiatrique, en comparaison à des jeunes sans diagnostic psychiatrique, les études rapportent généralement une absence de différence pour le volume du CPF/COF/CCA (Baloch et al., 2010; Chang, Barnea-Goraly, et al., 2005; Dickstein, Milham, Nugent, & et al., 2005; Frazier et al., 2005; Geller et al., 2009; Hajek et al., 2008; MacMaster et al., 2014; Mitsunaga et al., 2011; Sanches, Sassi, et al., 2005), bien que plusieurs études rapportent un volume plus petit de ces structures (Adleman et al., 2012; Chiu et al., 2008; Dickstein et al., 2005; James et al., 2011; Kaur et al., 2005; Singh et al., 2012; Wilke, Kowatch, DelBello, Mills, & Holland, 2004). Une seule étude s'est intéressée à l'épaisseur et la surface corticale chez des jeunes ayant un trouble bipolaire. Elle rapporte une épaisseur corticale du lobe frontal plus petite, mais une absence de différence pour la surface corticale chez des adolescents de 16 ans (Janssen et al., 2014). Le volume de l'insula semble plus petit (Adleman et al., 2012). Concernant les structures sous-corticales, les jeunes ayant un trouble bipolaire, en comparaison à des jeunes n'en ayant pas, ont généralement un striatum égal (Ahn et al., 2007; Chang, Karchemskiy, et al., 2005; DelBello, Zimmerman, Mills, Getz, & Strakowski, 2004; Frazier et al., 2008; Geller et al., 2009; MacMaster et al., 2014; Sanches, Roberts, et al., 2005), bien que des études rapportent un volume plus petit (Dickstein et al., 2005; MacMaster et al., 2014) ou plus grand (DelBello et al., 2004; Frazier et al., 2008; Liu et al., 2011; Wilke et al., 2004). Le volume de l'hippocampe semble aussi égal (Baykara et al., 2012; Chang, Karchemskiy, et al., 2005; B. K. Chen et al., 2004; Dickstein et al., 2005; Geller et al., 2009), bien que plusieurs études rapportent un volume plus petit (Bearden et al., 2008; Frazier et al., 2008; Gao et al., 2013; MacMaster et al., 2014). Le volume de l'amygdale est généralement plus petit (Blumberg et al., 2005; Chang, Karchemskiy, et al., 2005; DelBello et al., 2004; Dickstein et al., 2005), bien que plusieurs études rapportent une absence de

différence (B. K. Chen et al., 2004; Frazier et al., 2008; Geller et al., 2009; Inal-Emiroglu et al., 2015).

1.5. Facteurs de risque et anatomie du cerveau des émotions

Plusieurs facteurs de risque de développement de troubles intériorisés ont été identifiés dans la littérature. Les deux plus importants facteurs de risque regroupent l'adversité vécue durant l'enfance et le risque parental de développer un trouble intériorisé. Les atteintes neuroanatomiques liées à ces deux facteurs de risque sont présentées dans ce paragraphe.

1.5.1. Adversité vécue durant l'enfance

Les résultats des études comparant des jeunes ayant vécu de l'adversité durant l'enfance à ceux qui n'en ont pas vécu sont très hétérogènes. Généralement, le volume et l'épaisseur corticale des régions préfrontales, incluant le cortex orbitofrontal (COF) et le CCA semblent plus petits (Baker et al., 2012; Carrion, Weems, Richert, Hoffman, & Reiss, 2010; De Brito et al., 2013; Edmiston et al., 2011; Hanson et al., 2010; Hodel et al., 2015; Kelly et al., 2013; Korgaonkar et al., 2013; McLaughlin et al., 2014) ; bien que certaines études rapportent un plus grand volume du CPF (Carrion et al., 2001; Carrion et al., 2009; Richert, Carrion, Karchemskiy, & Reiss, 2006). Le volume et l'épaisseur corticale de l'insula semblent plus petits (Baker et al., 2012; Kelly et al., 2013). Il n'est généralement pas observé de différence pour le volume des structures sous-corticales, incluant l'amygdale, l'hippocampe et le striatum (De Bellis, Hall, Boring, Frustaci, & Moritz, 2001; De Bellis et al., 1999; De Bellis, Keshavan, Frustaci, et al., 2002; De Bellis, Keshavan, Shifflett, Iyengar, Beers, et al., 2002; De Brito et al., 2013; Hodel et al., 2015; McLaughlin et al., 2014; Mehta et al., 2009; Tottenham et al., 2010). Cependant, certaines études rapportent une amygdale plus petite (Edmiston et al., 2011; Hanson et al., 2015; Korgaonkar et al., 2013) ou plus grande (Mehta et al., 2009; Tottenham et al., 2010) ; un hippocampe plus petit (Brooks et al., 2014; Hanson et al., 2015; Hodel et al., 2015; Rao et al., 2010) ou plus grand (Tupler & De Bellis, 2006) ; et un striatum plus petit (Edmiston et al., 2011).

Les résultats hétérogènes chez les jeunes peuvent être dus à la présence simultanée de troubles ou de symptômes psychiatriques, particulièrement les troubles ou symptômes d'anxiété. En effet, les études chez les jeunes ayant vécu de l'adversité s'intéressent souvent aux jeunes ayant également un trouble d'anxiété, souvent un trouble de stress post-traumatique. L'influence de ces deux variables n'est donc pas méthodologiquement isolée (H. Hart & Rubia, 2012). Chez les jeunes ayant vécu de l'adversité et ne présentant pas de trouble de stress post-traumatique et qu'une faible proportion d'autres troubles psychiatriques, les résultats démontrent un volume et une épaisseur corticale plus petits pour le CPF/COF/CCA et l'insula (Baker et al., 2012; De Brito et al., 2013; Edmiston et al., 2011; Hanson et al., 2010; Kelly et al., 2013; Korgaonkar et al., 2013). Généralement, le volume des structures sous-corticales était plus petit, pour l'amygdale, l'hippocampe et le striatum (Edmiston et al., 2011; Hanson et al., 2015; Korgaonkar et al., 2013), bien qu'une étude ne rapporte pas de différence pour le volume de l'amygdale et de l'hippocampe (De Brito et al., 2013). Le niveau de symptômes d'anxiété n'est cependant pas mesuré dans ces études. Plusieurs auteurs soulignent d'ailleurs, à juste titre, que les différences anatomiques rapportées dans la littérature ne peuvent donc pas être clairement associées à l'adversité ou à l'anxiété vécue (Bremner, 2003; Kitayama, Quinn, & Bremner, 2006; G. Weniger, Lange, Sachsse, & Irle, 2008). L'absence de comparaison avec un groupe de participants ayant un passé d'adversité mais qui ne présentent pas de symptômes anxieux, ou qui à l'inverse, présentent des symptômes anxieux sans passé d'adversité, limite la capacité de déterminer si les différences cérébrales observées sont liées plus spécifiquement à l'adversité ou à l'anxiété (H. Hart & Rubia, 2012; McCrory, De Brito, & Viding, 2011). Les résultats pourraient aussi être modulés par la sévérité de l'adversité, ainsi que par l'âge de l'enfant lors de ce vécu, et par la durée de l'adversité.

1.5.2. Risque parental

Les études ayant investigué le risque de développer un trouble intériorisé chez les jeunes se sont attardées à évaluer des individus en bonne santé dont au moins un parent biologique souffrait d'un trouble intériorisé.

Les atteintes neuroanatomiques liées au risque parental de développer un trouble d'anxiété n'ont pas été étudiées dans la littérature. Une seule étude rapporte un volume du CPF diminué en lien avec les symptômes d'anxiété de la mère durant la grossesse, chez des

enfants ayant entre 6 et 9 ans (Buss, Davis, Muftuler, Head, & Sandman, 2010). Il semble donc important d'étudier le lien entre ce facteur de risque et l'anatomie des structures cérébrales impliquées dans le traitement et la régulation des émotions.

Concernant le risque parental de développer un trouble de dépression, les symptômes dépressifs de la mère durant la grossesse ont été associés à une diminution de l'épaisseur corticale du CPF chez des enfants de 7 ans (Sandman, Buss, Head, & Davis, 2015). Cependant, une absence de différence a été rapportée pour l'épaisseur corticale du CCA chez des jeunes à risque parental ayant 13 ans (Foland-Ross, Gilbert, Joormann, & Gotlib, 2015). D'autre part, l'épaisseur corticale de l'insula était diminuée avec les symptômes de dépression maternelle durant la grossesse chez des jeunes de 7 ans (Sandman et al., 2015). Pour les régions sous corticales, le volume de l'amygdale semble être plus gros chez des jeunes de 10 ans (Lupien et al., 2011), mais plus petit chez des jeunes de 12 ans (Chai et al., 2015), ayant un parent dépressif. Le volume de l'hippocampe ne semble pas changer avec le fait d'avoir un parent dépressif chez des jeunes de 10 et 12 ans (Chai et al., 2015; Lupien et al., 2011); mais être plus petit chez des filles de 13 ans et des jeunes de 15 ans à risque parental de dépression (M. C. Chen, Hamilton, & Gotlib, 2010; Rao et al., 2010). L'anatomie de l'insula et du striatum a été très peu étudiée chez les jeunes à risque de développer un trouble de dépression. Il semble donc important de mener des études concernant l'anatomie de ces structures en lien avec le risque parental de dépression.

Les études ayant investigué des jeunes ayant un risque parental de développer un trouble bipolaire ne rapportent généralement pas de différences significatives pour le volume de nos structures d'intérêts (Hajek et al., 2008; Hajek et al., 2009a; Hajek et al., 2009b; Karchemskiy et al., 2011; Ladouceur et al., 2008; Singh, Delbello, Adler, Stanford, & Strakowski, 2008; Sugranyes et al., 2015). Une seule étude a rapporté un volume de l'amygdale plus gros chez des jeunes ayant un parent bipolaire (Bauer et al., 2014). Cependant, ces études se sont intéressées uniquement au volume, et l'épaisseur corticale n'a jamais été étudiée chez des jeunes à risque de développer un trouble bipolaire. Il semble donc important d'étudier l'épaisseur corticale chez les jeunes étant à risque de développer un trouble bipolaire.

1.6. Des facteurs confondants

Plusieurs facteurs confondants pourraient expliquer les résultats très hétérogènes obtenus dans les études sur le lien entre l'anatomie cérébrale et les troubles intérieurs ou les facteurs de risques chez les jeunes. C'est le cas du développement du trouble étudié, des comorbidités psychiatriques et de la combinaison de ces troubles psychiatriques avec le vécu de stress. C'est également le cas du traitement souvent suivi par les participants et de la composante neuro-anatomique étudiée.

1.6.1. Développement et caractéristiques du trouble intérieurisé

Plusieurs études postulent que le lien entre les troubles intérieurs et les différences anatomiques observées peut ne pas être le même dépendamment du développement et de plusieurs caractéristiques du trouble (Malykhin, Carter, Hegadoren, Seres, & Coupland, 2012). Par exemple, plusieurs auteurs rapportent une amygdale plus grande chez des adultes vivant leur premier épisode de dépression, alors que cette structure semble plus souvent plus petite lorsque la dépression est récurrente (Eijndhoven et al., 2009; Frodl et al., 2002; Frodl et al., 2003; Lange & Irle, 2004; Godehard Weniger, Lange, & Irle, 2006). Plusieurs des résultats contradictoires dans les études citées peuvent donc être liés au stade de développement de la maladie. Par ailleurs, des résultats différents dépendamment du cycle manie-dépression ont été observés dans les troubles bipolaires, avec par exemple un plus petit volume du CPF chez des jeunes adultes ayant un cycle rapide, mais pas chez ceux n'en ayant pas (Blumberg et al., 2006).

1.6.2. Comorbidités

Il est important de noter qu'il est rare qu'un trouble intérieurisé se manifeste seul, et que les personnes ayant un diagnostic ont plus de chance de présenter aussi les critères diagnostiques pour un autre trouble psychiatrique. Plus particulièrement, la présence d'un trouble d'anxiété semble être un facteur de risque au développement subséquent d'un trouble dépressif, et potentiellement d'un trouble bipolaire. Dans les études sur les troubles intérieurs rapportées précédemment, les jeunes présentaient souvent plusieurs troubles simultanément, ce qui laisse supposer que les différences anatomiques observées peuvent être liées à d'autres troubles ou à la comorbidité des troubles intérieurs auxquels nous nous intéressons. Il semble

donc important de tester des participants présentant le moins possible de comorbidités psychiatriques.

D'autre part, il n'est pas rare que le développement de troubles intériorisés apparaisse chez des personnes ayant vécu un certain nombre de stress. Les personnes ayant un trouble intériorisé et ayant vécu de la maltraitance, en comparaison à des personnes ayant un trouble intériorisé et n'ayant pas vécu de maltraitance, présentent d'ailleurs un âge plus jeune d'apparition de la maladie, des symptômes plus sévères, des comorbidités plus importantes, un plus grand risque pour le suicide, et une plus mauvaise réponse aux traitements (Teicher & Samson, 2013). Il n'est donc pas clair si les différences neuroanatomiques observées dans les études rapportées sont liées au développement du trouble ou au stress qui a été vécu, et si ces deux facteurs sont liés aux mêmes différences neuroanatomiques. Quelques études se sont intéressées à différencier le trouble intériorisé du stress vécu durant l'enfance. Chez des adultes ayant tous un trouble de dépression, et pour certains d'autres troubles psychiatriques, l'adversité vécue durant l'enfance a été associée à un hippocampe plus petit (Vythilingam et al., 2002) ; et à une diminution du volume du CCA rostral (Treadway et al., 2009). Dans une étude qui avait pour but de comparer des adultes étant à risque familial de développer un trouble de dépression, ceux qui avaient aussi vécu de l'adversité durant l'enfance ont présenté des volumes plus petits des régions préfrontales, incluant le CCA, et de l'hippocampe (Carballedo et al., 2012). D'autre part, une étude longitudinale s'est intéressée à 117 jeunes ayant entre 13 et 16 ans, qui avaient vécu de la maltraitance et qui avaient développé ou non un trouble psychiatrique. L'étude a rapporté un développement retardé de l'amygdale en lien avec la maltraitance, et un développement accéléré de cette même structure chez les jeunes qui ont vécu de la maltraitance et qui ont développé une psychopathologie, en comparaison à ceux qui n'en ont pas développé (Whittle et al., 2013). Cette dernière étude laisse penser qu'il serait important d'isoler l'effet du trouble intériorisé de l'effet du stress vécu sur l'anatomie cérébrale.

1.6.3. Traitements

Les traitements pharmacologiques suivis par plusieurs des participants testés dans les études mentionnées constituent également un facteur confondant important. En effet, de tels traitements peuvent avoir des conséquences sur l'anatomie des structures cérébrales (Driessen

et al., 2000; H. Hart & Rubia, 2012; G. Weniger et al., 2008). Il a par exemple été observé un lien entre la médication et l'augmentation du volume du CPF chez des adolescents ayant un trouble bipolaire (Baloch et al., 2010; Blumberg et al., 2006). Une méta-analyse rapporte aussi que l'augmentation du volume de l'amygdale en lien avec la présence d'un trouble dépressif est présente dans les études où les patients sont médicamenteux, alors qu'il est observé une amygdale plus petite lorsque les patients ne le sont pas (Hamilton, Siemer, & Gotlib, 2008). Il semble donc important de tester des participants n'étant pas médicamenteux.

1.6.4. Dimension neuroanatomique étudiée

Les différences observées dans les études sur l'anatomie cérébrale peuvent aussi être attribuées à la dimension de l'anatomie cérébrale mesurée. En effet, des études récentes soulignent l'importance d'étudier les différentes composantes impliquées dans la maturation cérébrale, non seulement le volume des structures, mais aussi ses deux déterminants : l'épaisseur et la surface corticale (Koolschijn & Crone, 2013; Raznahan et al., 2011; Wierenga, Langen, Oranje, & Durston, 2014) (voir Figure 2). En effet, les changements développementaux observés dans une seule de ces dimensions ne donnent pas nécessairement la meilleure mesure de la maturation cérébrale (Wierenga, Langen, Oranje, et al., 2014); et l'épaisseur corticale peut être un marqueur plus sensible d'altération de la matière grise que le volume (Frick et al., 2013; Hutton, Draganski, Ashburner, & Weiskopf, 2009). De récents travaux ont d'ailleurs montré que l'épaisseur corticale et le volume étaient des mesures génétiquement indépendantes (Winkler et al., 2010). En conséquence, il pourrait être attendu que la relation entre l'anatomie cérébrale d'une part et le stress, l'anxiété ou le trouble de l'humeur d'autre part, soit différente selon la dimension neuroanatomique mesurée.

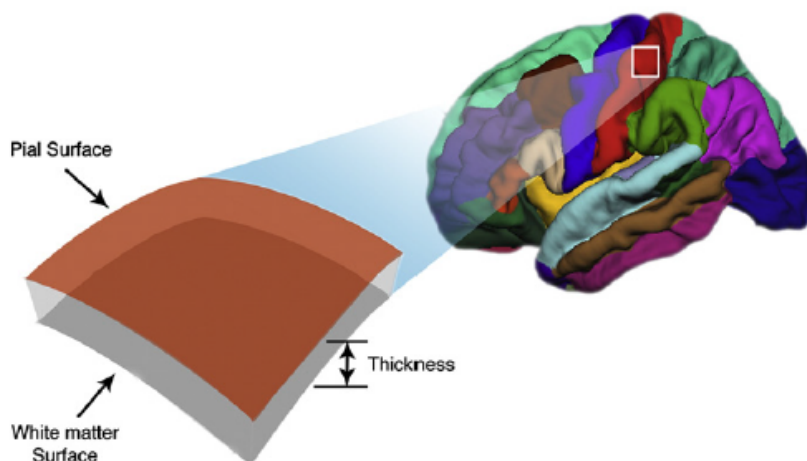


Figure 2. Représentation graphique de l'épaisseur et de la surface corticale.

Note. L'épaisseur corticale est estimée selon la distance entre la surface de la matière blanche (white matter surface) et la membrane recouvrant la matière grise (pial surface), moyennée sur tous les points du cerveau (vertex, en mm). La surface corticale est l'aire de la surface de matière blanche (white matter surface, en cm^2), alors que le volume cortical est calculé comme le produit de l'épaisseur et de la surface corticale (en cm^3). (Wierenga et al., 2014).

1.6.5. Les facteurs confondants dans cette thèse

Afin de limiter l'impact de ces différents facteurs confondants, nous nous sommes intéressés dans cette thèse à des jeunes n'ayant pas de trouble intériorisé, mais étant à risque d'en développer. De plus, l'ensemble des études présentées dans cette thèse a été mené chez des adolescents n'ayant pas de comorbidité psychiatrique et n'étant pas sous médication. Ce contrôle nous a permis d'étudier les liens entre l'anatomie cérébrale et les facteurs de risque sans l'effet de ces deux facteurs confondants et donc d'être capable d'identifier les corrélats neuronaux liés aux facteurs de risque et non aux troubles psychiatriques présents ou à l'effet de la médication. Afin d'isoler l'effet de l'adversité et du trouble intériorisé, nous avons également mesuré les symptômes d'anxiété chronique dans l'étude portant sur le risque de développer un trouble intériorisé de par le vécu chronique de pratiques parentales coercitives. Étant donné que les différentes dimensions composant l'anatomie des structures cérébrales

sont rarement toutes étudiées dans la même population, et que nous savons que des résultats différents peuvent émerger de ces différentes composantes, nous avons caractérisé le volume des structures, mais aussi l'épaisseur et la surface des structures corticales d'intérêt en lien avec les différents facteurs de risque étudiés dans chacune des études de cette thèse.

1.7. Objectifs

L'objectif de cette thèse est d'étudier les liens entre l'anatomie des structures du cerveau des émotions et les facteurs de risques importants dans l'apparition de troubles intériorisés, soit l'adversité vécue durant l'enfance et le risque parental de développer un trouble intériorisé.

Dans la première étude, nous avons visé à investiguer l'influence à long terme de pratiques parentales coercitives, une forme moins sévère de maltraitance physique, et de symptômes anxieux chez le jeune, sur le développement du cerveau. Dans cette étude, nous avons accès à une population suivie de manière longitudinale depuis la naissance, avec des mesures de pratiques parentales et de symptômes d'anxiété chez le jeune tous les ans depuis la naissance. Nous avons été en mesure de répondre à un premier objectif, qui était de distinguer l'influence du vécu chronique de pratiques parentales coercitives et du vécu chronique de symptômes d'anxiété par le jeune, en étudiant l'influence spécifique, et combinée, de ces deux variables. La chronicité était définie par un niveau élevé ou faible qui se maintenait dans le temps. Quatre groupes expérimentaux ont été formés : un groupe ayant vécu chroniquement un haut niveau de pratiques parentales coercitives et un haut niveau de symptômes d'anxiété; un groupe ayant vécu chroniquement un haut niveau de pratiques parentales coercitives et un faible niveau de symptômes d'anxiété; un groupe ayant vécu chroniquement un faible niveau de pratiques parentales coercitives et un haut niveau de symptômes d'anxiété; et un groupe ayant vécu chroniquement un faible niveau de pratiques parentales coercitives et un faible niveau de symptômes d'anxiété. Le deuxième objectif était de dresser un tableau des atteintes cérébrales anatomiques liées à une forme modérée d'adversité, dont la présence est importante dans la population canadienne.

La deuxième étude de cette thèse avait pour objectif de comparer des jeunes à risque de développer un trouble d'anxiété de par la présence d'un trouble d'anxiété chez un parent biologique, à des jeunes ayant un trouble d'anxiété et à des jeunes appartenant au groupe témoin. À notre connaissance, une seule étude dans la littérature s'est intéressée au lien entre l'anatomie cérébrale et le risque parental de développer un trouble d'anxiété, en mesurant le niveau d'anxiété maternel durant la grossesse.

Dans la troisième étude, nous voulions comparer des jeunes à risque de développer un trouble de dépression (de par la présence d'un trouble de dépression chez un parent biologique), à des jeunes à risque de développer un trouble bipolaire (de par la présence d'un trouble bipolaire chez un parent biologique) et à des jeunes en bonne santé. Le risque de développer un trouble de dépression n'a jamais été comparé au risque de développer un trouble bipolaire dans la littérature. D'autre part, l'épaisseur corticale n'a jamais été investiguée chez les jeunes étant à risque parental de développer un trouble bipolaire. De plus, dans l'ensemble des études qui se sont intéressées au risque parental de développer un trouble bipolaire, les participants présentaient des comorbidités psychiatriques et étaient sous médication. Le deuxième objectif de cette troisième étude était donc de clarifier la littérature sur le lien entre le risque parental de développer un trouble bipolaire et les différences neuroanatomiques.

Chapitre 2. Adversité et symptômes d'anxiété chroniques

Prefrontal cortex and limbic gray matter volumes in adolescents are associated with chronic harsh parenting practices¹.

Sabrina Suffren^{1,2,3}, Valérie La Buissonnière-Ariza^{1,2,3}, Alan Tucholka^{1,2}, Marouane Nassim¹, Jean R. Séguin^{1,4,5}, Michel Boivin^{4,6,7}, Manpreet Kaur Singh⁸, Lara C. Folland-Ross⁹, Franco Lepore^{1,2,3}, Ian H. Gotlib⁹, Richard E. Tremblay^{4,10,11}, Françoise S. Maheu^{1,2,5}

¹Research Center, Sainte-Justine Hospital, University of Montreal, Canada; ²Research Center in Neuropsychology and Cognition, University of Montreal, Canada; ³Department of Psychology, University of Montreal, Canada; ⁴Research Group on Children's Psychosocial Maladjustment, University of Montreal, Montreal, Canada; ⁵Department of Psychiatry, University of Montreal, Canada; ⁶Department of Psychology, Laval University, Quebec City, Canada; ⁷Institute of Genetic, Neurobiological, and Social Foundations of Child Development, Tomsk State University, Russian Federation; ⁸Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, School of Medicine, Stanford, CA, USA; ⁹Department of Psychology, Stanford University, Stanford, CA, USA; ¹⁰Department of Pediatrics, University of Montreal, Canada; ¹¹School of Public Health, Physiotherapy and Sport Sciences, University College Dublin, Ireland.

Authors' contributions:

Study concept and design: Maheu, Séguin, Boivin, Tremblay

Data acquisition: La Buissonnière-Ariza, Suffren, Nassim

Statistical analysis: Suffren, Tucholka, Maheu

Interpretation of data and drafting of the manuscript: Suffren, Maheu

Critical revision of the manuscript: Maheu, Séguin, La Buissonnière-Ariza, Tremblay, Boivin, Lepore, Tucholka

Administrative, technical, or material support: Maheu, Tucholka, Nassim, Singh, Folland-Ross, Gotlib

Obtained funding: Maheu

Study supervision: Maheu, Lepore

¹ Ce chapitre est une version un peu modifiée de l'article du même titre soumis pour publication dans le journal : « *The Journal of the American Medical Association* ».

2.1. Abstract

Importance: Childhood adversity and anxiety have been associated with increased risk for internalizing disorders during adolescence, and linked to a range of brain structural abnormalities. However, whether childhood adversity, anxiety, or the combination of both sustain these difficulties remains to be investigated in healthy adolescents.

Objective: Investigate anatomy of key emotional brain structures, in relation with chronic harsh parenting and anxiety levels.

Design, Setting and Participants: Participants were from a representative cohort of 1761 youths of the Quebec Longitudinal Study of Children's Development. Developmental trajectory methodology was used to classify healthy adolescents according to the chronicity of harsh parenting and anxiety levels. Adolescents (12-16 years, N=88) were divided across four cells of interest: 21 with chronic high levels of harsh parenting and anxiety, 22 with chronic high levels of harsh parenting and low levels of anxiety, 23 with chronic low levels of harsh parenting and high levels of anxiety, and 22 with chronic low levels of harsh parenting and anxiety.

Main Outcome and Measure(s): We used two complementary regions-of-interest-based structural neuroimaging approaches to identify structural differences (volume, cortical thickness and surface area variations) linked to chronic harsh parenting and anxiety levels.

Results: Smaller gray matter volumes of the left and right prefrontal cortex regions, right amygdala and right nucleus accumbens were observed in adolescents with chronic high levels of harsh parenting compared to adolescents with chronic low levels of harsh parenting. In addition, a significant parenting practices-by-anxiety interaction was observed for the left amygdala volume and left rostral anterior cingulate cortical thickness. Specifically, the left amygdala volume was lower, and the left rostral anterior cingulate cortical thickness was higher in adolescents with chronic high levels of harsh parenting and low anxiety levels; and in adolescents with chronic low levels of harsh parenting and high anxiety levels; compared to those with no risk factors (adolescents with chronic low levels of harsh parenting and anxiety).

Conclusions and Relevance: Chronic high levels of harsh parenting during childhood is an important risk factor for reduced gray matter volume during adolescence. Preventive interventions targeting parenting practices should impact gray matter volume.

2.2. Introduction

Childhood adversity was associated with a greater risk of developing an internalizing disorder, especially anxiety disorders (Caspi et al., 2014; D.S. Pine & Cohen, 2002; Teicher & Samson, 2013). Harsh parenting, i.e., hostile, cold, critical and coercive child-rearing behaviors, though a milder form of adversity, is closely related to high anxiety levels (Arrindell et al., 1989; McLeod et al., 2007; Wood et al., 2003). Chronically elevated levels of both harsh parenting and anxiety levels during childhood may have long-term, pervasive, deleterious influences well into adulthood (D.S. Pine, Cohen, Gurley, Brook, & Ma, 1998; Qin et al., 2014). Given the ubiquity of harsh parenting and its accompanying anxiety-related difficulties (Wood et al., 2003), understanding the neural correlates of this interaction carries considerable public health relevance.

Adversity, as well as anxiety, had been linked to differences in structures of the fear and reward neural circuits (prefrontal cortex (PFC): anterior cingulate cortex (ACC), BA10 and orbito-frontal cortex (OFC), insula, amygdala, hippocampus and striatum), both of which are involved in emotional processing and anxiety-related symptomatology (Fareri, Martin, & Delgado, 2008; Hirshfeld-Becker et al., 2008; Milad & Quirk, 2012; Milad, Rauch, Pitman, & Quirk, 2006; D.S. Pine, 2007).

Many structural neuroanatomical studies had been performed in youths with a history of childhood adversity. However, most of these studies focused on youths who also had a PTSD. In youths with a history of childhood adversity, without PTSD and with only a small proportion of other psychiatric comorbidities, findings generally showed: smaller gray matter volume (GMV) and cortical thickness (CT) in the PFC, OFC, ACC and insula (Baker et al., 2012; De Brito et al., 2013; Edmiston et al., 2011; Hanson et al., 2010; Kelly et al., 2013); smaller amygdala (Edmiston et al., 2011; Hanson et al., 2015; Korgaonkar et al., 2013) and striatum (Edmiston et al., 2011) volumes, but no difference in the hippocampus (Baker et al., 2012; De Brito et al., 2013; Korgaonkar et al., 2013), relative to comparison youths.

Between anxiety disorders and comparison youths, PFC/OFC and ACC GMV seemed equivalent (De Bellis, Keshavan, Shifflett, Iyengar, Dahl, et al., 2002; Liao et al., 2013; Liao et al., 2014; Milham et al., 2005; Mueller et al., 2013). Only two studies focus on CT of these structures in anxiety disorders: one showed smaller OFC CT in 12 year old epileptic anxious

youths (Jones et al., 2015), the other greater rostral middle frontal CT in 14 year old anxious youths (Strawn et al., 2014), relative to comparison youths. Insula GMV seemed greater (Mueller et al., 2013) or had no differences (Liao et al., 2013; Liao et al., 2014); amygdala volume findings are mixed, with smaller (Milham et al., 2005; Mueller et al., 2013), greater (De Bellis et al., 2000; Jones et al., 2015), or no difference (Liao et al., 2013; Liao et al., 2014); and hippocampus volume generally did not differ (De Bellis et al., 2000; Jones et al., 2015; Liao et al., 2013; Liao et al., 2014; Milham et al., 2005). In healthy youths with high anxiety and depression levels on the Child Behavior Checklist questionnaire, vmPFC thickness was reduced before 9 years of age, and increased with anxiety and depression levels between the ages of 15 and 22 (Ducharme et al., 2013). In healthy youths, amygdala volume seemed to have increased with anxiety levels (Juranek et al., 2006; Qin et al., 2014). Insula, hippocampus and striatum have never been studied in connection with anxiety symptoms. Studies on anxiety disorders or symptoms did not report the potential link between childhood adversity and their results. Hence, in order to have a better understanding of how childhood adversity may be associated with the integrity of fear and reward brain regions during adolescence, it thus becomes very important to carefully isolate the influence of adversity and anxiety.

The goal of the present study was to investigate how chronic harsh parenting and anxiety levels, measured yearly from 2.5 to 9 years old, may be associated with the integrity of fear and reward brain structure volumes, thickness and surface areas in 12-16 year old adolescents. To reach this goal, four cells were defined: adolescents with chronic high levels of harsh parenting and chronic high anxiety level (HH/HA), adolescents with chronic high levels of harsh parenting and chronic low anxiety level (HH/LA), adolescents with chronic low levels of harsh parenting and chronic high anxiety level (LH/HA) and adolescents with chronic low levels of harsh parenting and chronic low anxiety level (LH/LA).

Based on the previously reported findings, we hypothesize that chronic high levels of harsh parenting would be linked to smaller PFC/OFC/ACC and insula GMV and CT, smaller amygdala and striatum volumes, and no difference in the hippocampus, compared to youths with low levels of harsh parenting. Adolescents with chronic high anxiety level would show no difference in the GMV, but greater CT in the PFC/OFC/ACC structures (because of lack of studies, we had no a-priori hypothesis regarding insula); greater amygdala volume; and no

difference concerning hippocampus and striatum volumes, compared to youths with chronic low anxiety level. Because of lack of studies, we had no a-priori hypothesis about surface areas.

2.3. Methods and Materials

2.3.1. Participants

The sample. Participants were recruited through a collaboration with the “Institut de la statistique du Québec”, in two related cohorts: one headed mainly by Dr. Séguin (in 2001, I was 5 years old), and one headed mainly by Drs. Boivin and Tremblay (The Quebec Longitudinal Study of Children’s Development). The total cohort was a sample of 2174 youths born in Quebec, Canada, in 1996 and 1997 (children from the far north, Cree or Inuit regions, and aboriginal reservations excluded). Longitudinal data regarding youths and their parents’ socio-demographic profile, psychological development (including anxiety levels), familial interactions (including harsh parenting practices) and health status were collected yearly from the time youths were 5 months old. We used a developmental trajectory methodology (Nagin, 2005) to determine how youths would be distributed across the four cells previously described. Details of this procedure are presented in the eMethods in the Supplement and eFigure 1. Youths with the highest probability of belonging to any of the four cells and who met inclusion criteria were firstly included in the study.

Inclusion/exclusion criteria and measures. Inclusion criteria were defined by the absence of: medical illness; any past or current psychiatric disorders, as determined by a semi-structured psychiatric evaluation conducted with the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (K-SADS) (Kaufman et al., 1997); treatment for psychiatric illness (pharmacological or behavioral); past or current abuse; past head injury or trauma; contraindications for MRI (e.g., braces); IQ score < 70, as assessed by The Peabody Picture Vocabulary Test-Revised (PPVT-R) (Dunn & Dunn, 1981). Current anxiety symptoms were measured through the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders–Revised (SCARED-R) (Martin & Gosselin, 2012), and the State-Trait Anxiety Inventory for Children (STAI-C) (Turgeon & Chartrand, 2003). The parenting questionnaire used to evaluate current

harsh parenting practices was the same as the one used to determine harsh parenting trajectories from 2.5 to 9 years old (Boivin et al., 2005; Boyle et al., 2004; Pierce et al., 2010). Also measured was the socio-economic status (SES) of each participant, assessed using the Hollingshead two-factor index scale (Hollingshead & Redlich, 1958; Miller & Salkind, 2002); the pubertal stage assessed using the Tanner puberty stage self-administered scale (Duke, Litt, & Gross, 1980; Morris & Udry, 1980); and the levels of depression symptoms assessed using the Children Depression Inventory (CDI; because of technical difficulties, only the child version was administered) (Kovacs, 1984; Saint-Laurent, 1990).

Scanning session. Structural neuroimaging was performed for 94 youths at the Geriatric University Institute of Montreal (IUGM, Montreal, Canada). The study protocol was approved by the Research Ethics Boards of the CHU Ste-Justine and IUGM, Montreal, Canada. Participants and their parents gave informed assent and consent, respectively, and were compensated for their participation. After removing participants with motion artifacts (ghosting, blurring), a total of 88 youths were included in the analyses: 21 HH/HA; 22 HH/LA; 23 LH/HA and 22 LH/LA. As we can see in Table 1, groups differed significantly on age and SES. Although there were no significant group differences in terms of sex and total brain volume (TBV), these variables were used as covariates of no interest in cerebral analysis, with age and SES, to ensure that they did not account for any of the findings, as these variables were previously reported to be linked with brain anatomy (Burgaleta, Johnson, Waber, Colom, & Karama, 2014; Casey, Jones, & Somerville, 2011; Hanson et al., 2013; Welborn et al., 2009). IQ was not included as a covariate to avoid over-correction because of its significant correlation with SES scores. As expected, the ANOVAs comparing current harsh parenting and anxiety levels revealed that current levels of harsh parenting was significantly higher in the HH relative to the LH adolescents ($p = 0.001$) and that current anxiety levels, as measured by the SCARED-R (parent ratings), were higher in the HA, compared to LA adolescents ($p < 0.05$). No differences between HA and LA adolescents were observed when analyzing the child scores collected using the SCARED-R (child ratings) and STAI-C (all $p > 0.05$) (see Table 1).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the participants, separately for high and low levels of harsh parenting, and high and low anxiety levels^a

Chronic levels	High levels of Harsh parenting		Low levels of Harsh parenting		<i>p</i>		
	High Anxiety	Low Anxiety	High Anxiety	Low Anxiety	A	H	A*H
N	21	22	23	22			
Sex (female/male) ^b	11/10	11/11	14/9	10/12	0.40	0.84	0.77
Age ^c	13.81 (0.14)	13.36 (0.14)	13.35 (0.14)	13.64 (0.14)	0.58	0.50	0.01 ^f
Tanner stage ^b	4.05 (0.16)	4.00 (0.16)	3.85 (0.15)	3.75 (0.16)	0.56	0.12	0.41
Verbal IQ (PPVT-R) ^c	105 (2.82)	108 (2.76)	109 (2.70)	111 (2.76)	0.31	0.18	0.68
SES ^{c,d}	44.43 (2.46)	38.21 (2.40)	35.59 (2.40)	34.75 (2.40)	0.15	0.01	0.27
Current anxiety							
SCARED-R							
SCARED-R (child) ^c	19.96 (2.03)	19.30 (1.99)	19.85 (1.94)	17.00 (1.99)	0.38	0.55	0.59
SCARED-R (parent) ^c	15.46 (1.94)	10.74 (1.84)	12.75 (1.76)	8.16 (1.89)	0.07	0.11	0.70
STAI-C ^c	105.65 (2.78)	103.43 (2.72)	101.32 (2.65)	98.18 (2.65)	0.32	0.80	0.87
Current H (mean) ^c	2.06 (0.11)	2.10 (0.11)	1.53 (0.11)	1.73 (0.11)	0.30	0.00	0.50
Current depression							
CDI (child) ^c	46.98 (1.38)	44.86 (1.32)	43.70 (1.29)	44.00 (1.32)	0.50	0.12	0.37
TBV ^{c,e}	1189261 (20106)	1198173 (19644)	1215514 (19212)	1188470 (19644)	0.65	0.68	0.36

Note. N, number of participants; PPVT-R, Peabody Picture Vocabulary Test-Revised; SES, socio-economic status; SCARED-R, Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders-Revised; STAI-C, State Trait Anxiety Inventory for Children; CDI, Child Depression Inventory; TBV, Total Brain Volume; A, Main effect of anxiety; H, Main effect of Harsh parenting; A*H, interaction between anxiety and harsh parenting levels.

^aMeans and standard deviations are reported.

^bChi-squares for quantitative measures.

^cTwo-way ANOVAs with harsh parenting (high vs. low) and anxiety (high vs. low) levels as the between-subjects factors.

^dHigher score corresponds to lower SES

^eTBV was calculated as the sum of the volumes of gray matter and white matter.

^fParticipants HH/HA were significantly older than the HH/LA ($F_{1,84} = 5.37$, $p = 0.023$) and LH/HA participants ($F_{1,84} = 4.90$, $p = 0.03$).

2.3.2. Image acquisition, processing and analysis

All scans were performed on a 3 Tesla MRI scanner (Magnetom Tim Trio, Siemens) equipped with a standard head coil. Whole-brain, high-resolution, T1-weighted anatomical images were acquired using an MPRAGE sequence (TR=2300 ms, TE=2.98 ms, flip angle=9°, matrix size=256 x 256 mm, voxel size=1×1×1 mm³, FOV=256 mm, 176 slices). The two-dimensional DICOM files of each brain were organized into volumetric three-dimensional

files using the MRICron software package (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricron/mricron/>). Voxel based morphometry (VBM) was used to provide an unbiased, even-handed, voxel-by-voxel assessment. FreeSurfer, a software program for cortical and subcortical surface-based reconstruction and analysis, was then used to extend findings (specific description of image processing is included in the eMethods in the Supplement).

Based on a-priori hypotheses of associations between GMV and CT, and early life adversity and anxiety, in seven regions (prefrontal and orbitofrontal cortices, anterior cingulate cortex, insula, amygdala, hippocampus, striatum), we adopted an independent region of interest (ROI) approach (ROIs are described in the eMethods in the Supplement). For VBM analysis, we corrected for multiple comparisons using small-volume correction (SVC) with a Gaussian random field threshold set at $\alpha = 0.05$, and an extent of at least 10 contiguous voxels, and significant peak voxels ($p < 0.05$, FWE-corrected) were then extracted. For FS analysis, we extracted ROIs GMV, CT and SA.

A 2*2 Analysis of Covariance (ANCOVA) with harsh parenting (high vs. low) and anxiety (high vs. low) levels as the between-subjects factors, and age, sex, SES and TBV as covariates of no interest, were performed in SPSS v.20 (Armonk, NY) on the different extracted measures. When A*H interaction was significant, findings were decomposed using pairwise comparisons with a Bonferroni correction for multiple comparisons.

Finally, with regression analyses, we assessed how significant VBM peak voxels and significant FreeSurfer GMV, CT and SA, were related to the child's current anxiety and depression levels, as specified in the eResults in the Supplement.

2.4. Results

2.4.1. Main effect of parenting

Cortical findings. As shown in Table 2 and Figure 1, the ANCOVAs revealed smaller GMV in adolescents with chronic high levels of harsh parenting, relative to adolescents with chronic low levels of harsh parenting, in different regions of the lateral and medial prefrontal cortex. VBM analysis revealed smaller left BA11 ($F_{1,79} = 31.53$, $p < 0.001$); left and right

BA47 ($F_{1,79} = 25.84, p = 0.001$; $F_{1,79} = 21.25, p = 0.003$); left and right BA10 ($F_{1,79} = 32.94, p = 0.000$; $F_{1,79} = 15.37, p = 0.04$); and right BA25 ($F_{1,79} = 13.06, p = 0.001$). FreeSurfer analysis revealed smaller left medial OFC ($F_{1,80} = 4.18, p = 0.04$) and left lateral pars orbitalis ($F_{1,80} = 8.43, p = 0.01$) volumes.

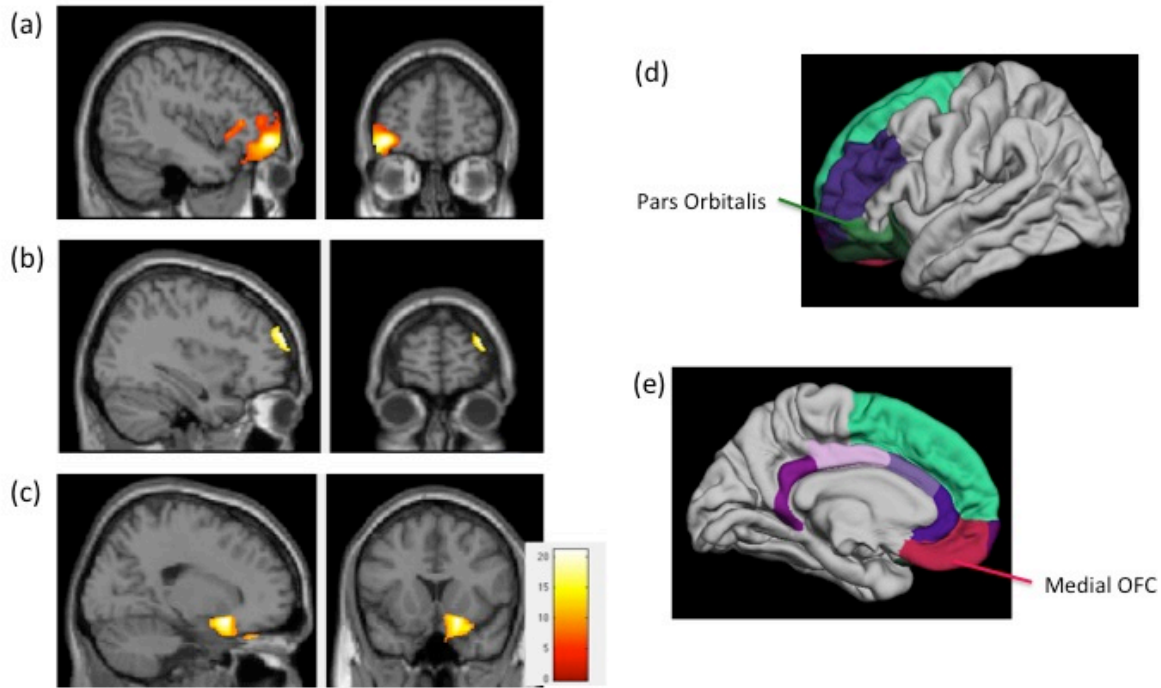


Figure 1. Smaller prefrontal cortex volumes in adolescents with high levels of harsh parenting, compared to those with low levels of harsh parenting.

Note. Main effect of parenting from VBM (on the left) and FreeSurfer (on the right) analysis, for (a) the left BA11, BA47 and BA10, (b) the right BA10, (c) the right BA47 and BA25, (d) the left pars orbitalis, and (e) the left medial orbitofrontal cortex. All $p < 0.05$, FWE or Bonferroni corrected. The color bar shows F statistics. The results are displayed on an MNI T1 brain template, at a threshold of $p < 0.005$ for VBM

Table 2. Significant main effects of harsh parenting in cortical and subcortical gray matter volumes.

Cortical Regions	Side	Cluster size (mm3)	Peak	MNI coordinates ^a		
			F ^b	x	y	z
Voxel Based Morphometry						
BA11	L	1956	31.53	-42	52.5	-10.5
			17.24	-43.5	42	-15
BA47	L	1646	25.84	-48	52.5	-9
			19.53	-54	31.5	-15
			18.13	-51	43.5	-15
			17.09	-52.5	39	-15
			16.89	-21	16.5	-18
			21.25	19.5	15	-16.5
BA10	L	2446	18.97	24	10.5	-18
			32.96	-43.5	54	-9
			17.05	-34.5	57	-7.5
			15.37	36	63	18
BA25	R	299	13.06	13.5	16.5	-18
FreeSurfer ^c						
Pars Orbitalis	L					
Medial OFC	L					
Subcortical Regions	Side	Cluster size (mm3)	Peak	MNI coordinates ^a		
			F ^b	x	y	z
Voxel Based Morphometry						
Amygdala	R	105	12.72	21	4.5	-18
N.acc	R	128	16.27	16.5	12	-15
FreeSurfer ^c						
Amygdala	R					

Note. BA, Brodmann areas; OFC, orbitofrontal cortex; N.acc, nucleus accumbens; R, right; L, left.

^acoordinates are reported in the Montreal Neurological Institute (MNI) space in millimeters [x,y,z]

^ball p < 0.05, FWE-corrected

^call p < 0.05, Bonferroni corrected

Subcortical findings. ANCOVAs revealed smaller GMV in adolescents with chronic high levels of harsh parenting, relative to adolescents with chronic low levels of harsh

parenting, in the right amygdala ($F_{1,79} = 12.70, p = 0.02, F_{1,80} = 4.48, p = 0.04$) and right nucleus accumbens ($F_{1,79} = 16.27, p = 0.001$) (VBM analysis, see Table 2 and Figure 2).

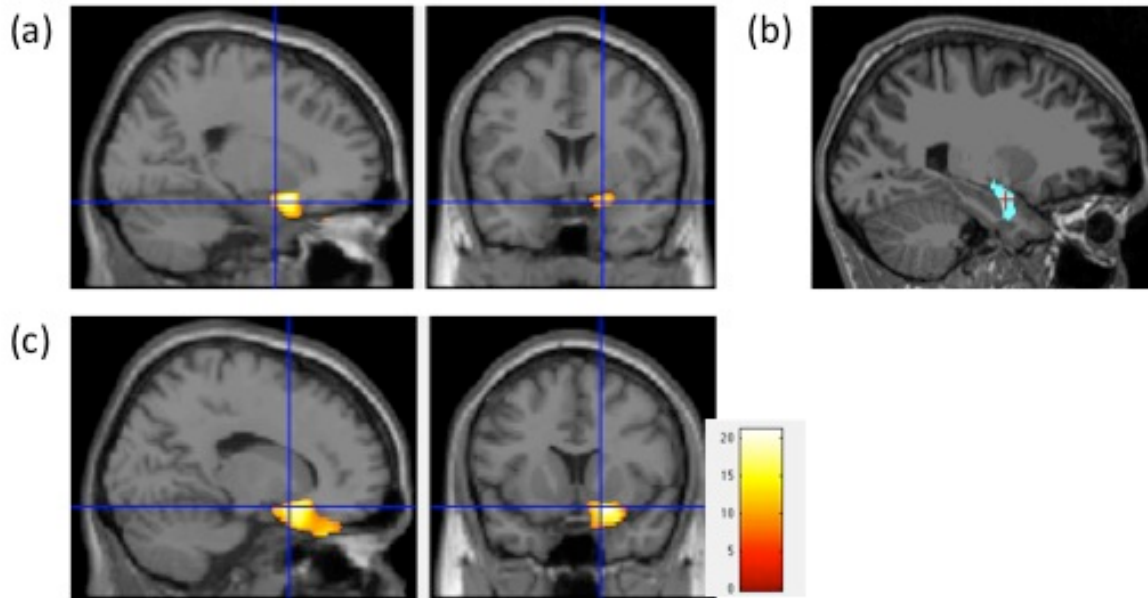


Figure 2: Smaller subcortical volumes in adolescents with high levels of harsh parenting, compared to those with low levels of harsh parenting.

Note. Main effect of parenting from VBM (on the left) and FreeSurfer (on the right) analysis, for (a and b) the right amygdala, and (c) the right nucleus accumbens. All $p < 0.05$, FWE or Bonferroni corrected. The color bar shows F statistics. The results are displayed on an MNI T1 brain template, at a threshold of $p < 0.005$ for VBM analysis.

2.4.2. Parenting by anxiety interaction

Cortical findings. FreeSurfer Cortical thickness (CT) measurements revealed a parenting by anxiety interaction in the left rostral ACC ($F_{1,80} = 6.47, p = 0.01$), with greater left rostral ACC thickness in LH/HA ($F_{1,80} = 12.26, p = 0.001$) and HH/LA ($F_{1,80} = 3.9, p = 0.05$) adolescents, compared to LH/LA adolescents (see figure 3).

Subcortical findings. In the VBM analysis, a parenting by anxiety interaction emerged in the left amygdala $[-28.5, -6, -15]$ ($F_{1,79} = 12.13, p = 0.01$, FWE-corrected), with smaller amygdala volume in the LH/HA ($F_{1,84} = 4.72, p = 0.03$) and HH/LA ($F_{1,84} = 6.48, p = 0.01$) adolescents, compared to LH/LA adolescents (see figure 3).

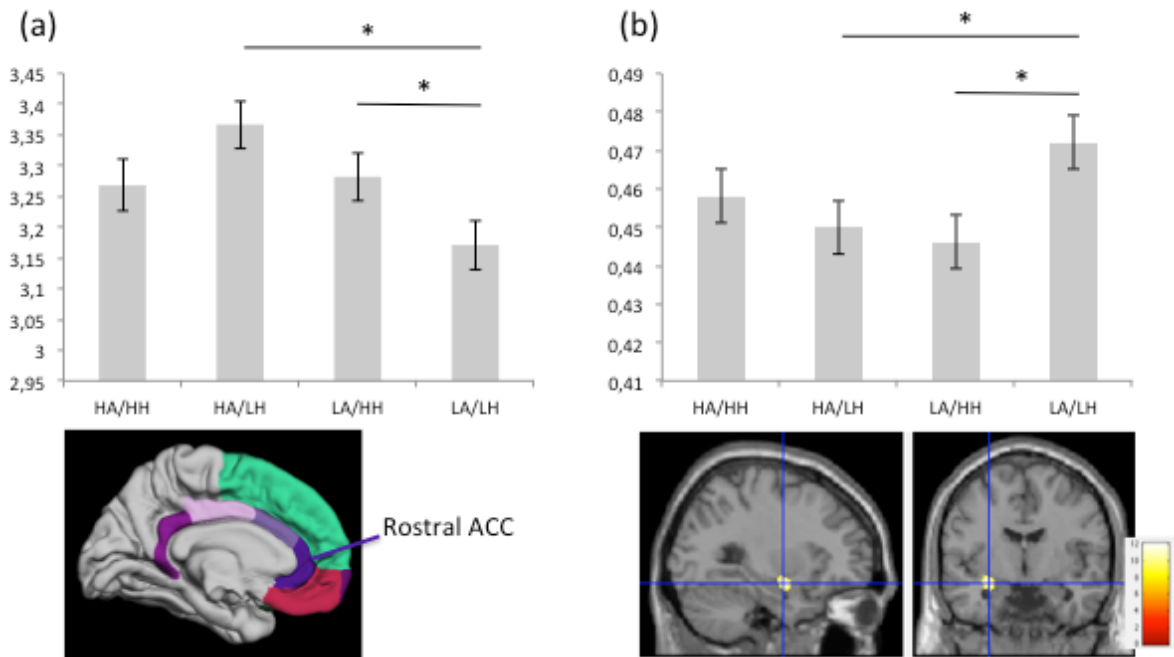


Figure 3. Significant parenting-by-anxiety interactions.

Note. Significant parenting-by-anxiety interactions for (a) the left rostral ACC thickness from FreeSurfer analysis and (b) the left amygdala volume from VBM analysis, * $p < 0.05$, Bonferroni corrected. The color bar shows F statistics. The results are displayed on an MNI T1 brain template, at a threshold of $p < 0.005$ for VBM results.

2.5. Discussion

This study is the first to compare gray matter volume, cortical thickness and surface area in healthy adolescents who experienced chronic high or low levels of harsh parenting and chronic high or low anxiety levels during childhood. The first key finding from this study is the observed smaller volumes of the PFC, OFC, ACC, amygdala and nucleus accumbens among adolescents who have experienced chronic high levels of harsh parenting during childhood, compared to those who have not. A second important finding is the greater ACC thickness and smaller amygdala volume in adolescents with one of these two risk factors, compared to those with no risk factors.

The results linked to chronic high levels of harsh parenting (regardless anxiety levels) are in agreement with the literature on child adversity. It has been suggested that the smaller amygdala and PFC volumes in maltreated children (implicated in emotional processing and regulation, respectively), could be associated with a variety of behavioral problems (e.g.

impulsive, anxious and depressive behaviors) and poorer social functioning, and may be related to increased psychiatric vulnerability (De Brito et al., 2013; Edmiston et al., 2011; Hanson et al., 2010; Kelly et al., 2013; Korgaonkar et al., 2013). Similarly, decreased nucleus accumbens volume is in line with a study showing decreased striatum volume in maltreated children, a key component in the neural circuitry that underlies impulse control and reward processing (Edmiston et al., 2011).

The results in adolescents with one of the two risk factors are particularly interesting. Greater ACC thickness linked to chronic high anxiety level is consistent with our hypothesis and the literature in adolescence (Ducharme et al., 2013). The first hypothesis to explain this result is that this increased medial PFC thickness with anxiety level in healthy adolescents could be a biological compensatory mechanism for an overly active limbic system, potentially preventing the onset of mood and anxiety disorders (Ducharme et al., 2013). Knowing that the normal development of the PFC/OFC/ACC thickness is to decrease during adolescence (Koolschijn & Crone, 2013; Mills, Goddings, Clasen, Giedd, & Blakemore, 2014; Taki et al., 2013), the second hypothesis is that this increase would be related to a delayed maturation of that structure with anxiety symptoms. This maturational delay could be a precursor to a pathological decrease in CT associated with the risk or onset of a disorder (Ducharme et al., 2013). Greater ACC thickness linked to chronic high levels of harsh parenting is contrary to our hypothesis and the literature showing smaller PFC regions thickness linked to childhood adversity (Kelly et al., 2013; Korgaonkar et al., 2013). It could be because our participants did not experience serious adversity, unlike most of the literature on severe maltreatment. A recent longitudinal study in 120 adolescents has also demonstrated a link between negative maternal behavior and attenuated cortical thinning in the PFC regions (Whittle et al., 2014), which is consistent with the second hypothesis advanced by Ducharme et al. (2012). Of course, as for anxiety, it could also be a compensatory mechanism to protect against psychopathology. The absence of thicker ACC in adolescents who have the two risk factors (i.e. who have a more severe condition) in this study could be the result of an absence of compensatory mechanism and/or of the beginning of a decrease in the thickness of that structure. Indeed, ACC CT decreases with current anxiety symptoms in this group specifically, which could make them more at risk of developing a disorder.

The smaller amygdala volume in the HH/LA, relative to comparison group, is consistent with our hypothesis and supports the fact that the smaller amygdala volume is linked to adversity even when the teenager has few anxiety symptoms. On the contrary, smaller amygdala volume in the LH/HA, relative to comparison group, is contrary to our hypothesis and the literature showing increased amygdala volume with anxiety levels in children (Juranek et al., 2006; Qin et al., 2014). However, in these two studies, children were 8 years old at the time of testing. Given the hypothesis that exposure to a stressor (Tottenham & Sheridan, 2010), low maternal positive behaviors (Whittle et al., 2014) and psychopathology development in at risk youths (Whittle et al., 2013) are linked to an acceleration of the amygdala's development, followed by atrophy or cell death resulting in a larger than normal decrease in amygdala volume later (Tottenham & Sheridan, 2010), the observed smaller amygdala volume here could be explained by a greater than normal atrophy of the gray matter of this structure once measured during the mid-adolescence of our participants. This is particularly interesting when examining the results of a study showing greater amygdala volume, linked to the presence of depression in the mother, in the same population as ours but when the children were 10 years old (Lupien et al., 2011). The smaller amygdala would be a risk factor for the development of disorders in adolescence, but not in childhood. Amygdala in the two risk factors group is smaller compared to controls (even if non-significant). Perhaps the appearance of a disorder or the risk for it requires the reduction of ACC thickness and amygdala volume together. It seems important to follow these youths in the coming years in order to answer this question.

It is important to keep in mind that we cannot infer causality here, because of the correlational and cross-sectional design of this study. Even if structural abnormalities could be the result of early-life stress, it could also be a pre-existing risk factor for vulnerability to adversity exposure, psychological trauma and stress-related disorders that would be induced by genetics (Gilbertson et al., 2002; Lupien, McEwen, Gunnar, & Heim, 2009). Even if animal literature tends to confirm that some structural abnormalities follow stress exposure (Qin et al., 2014; Yan, 2012), future studies in humans should try to extend longitudinal studies across the human lifespan.

To conclude, this study has replicated and extended the relation between adversity (chronic high levels of harsh parenting here), and smaller volumes of the PFC, OFC, amygdala and

nucleus accumbens, in adolescents without comorbidity and medication. More interestingly, this study established the relation between, on one hand, chronic high levels of harsh parenting and low anxiety levels and, on the other hand, chronic high levels of anxiety and low levels of harsh parenting, and greater ACC thickness and smaller amygdala volume. It is likely that the smaller amygdala volume and ACC thickness represent vulnerability factors to psychopathology, and that the greater ACC thickness in groups with only one risk factor may act as a compensatory mechanism to avoid psychopathology. Since we know that these structural abnormalities can contribute to an increase in psychiatric vulnerability later in life (McCrory, De Brito, & Viding, 2012), following these youth in the coming years may help identify brain markers of risk and resilience to psychopathology in adulthood. In addition, this study demonstrates the importance of establishing preventive interventions targeting parenting early in the child's development.

2.6. Supplemental material

2.6.1. eMethods: additional details of the methods

Participants: selection and assignation to the four groups of this study

The total cohort was a sample of 2174 youths born in Quebec, Canada, in 1996 and 1997. For the purpose of the current study, we narrowed down the cohort to 1761 possible participants after selecting those for whom data on their anxiety profile and their parents' harsh parenting practices were collected at least three times from the time they were 2.5 years old (the 5- and 17-month old assessments were dropped because the questionnaires used were different and thus, not comparable, to that of the other time-points) until 9 years old (most recent data point for both variables). At least one of those measures had to be taken from one of the last two times they were evaluated, at age 8 or 9 years old.

We then used a developmental trajectory methodology to distribute the 1761 youths across the four groups of interest of this study. This is an empirically based method that identifies groups of children who follow similar developmental patterns over time. A semi-parametric, group-based mixture model was computed using all available data points across

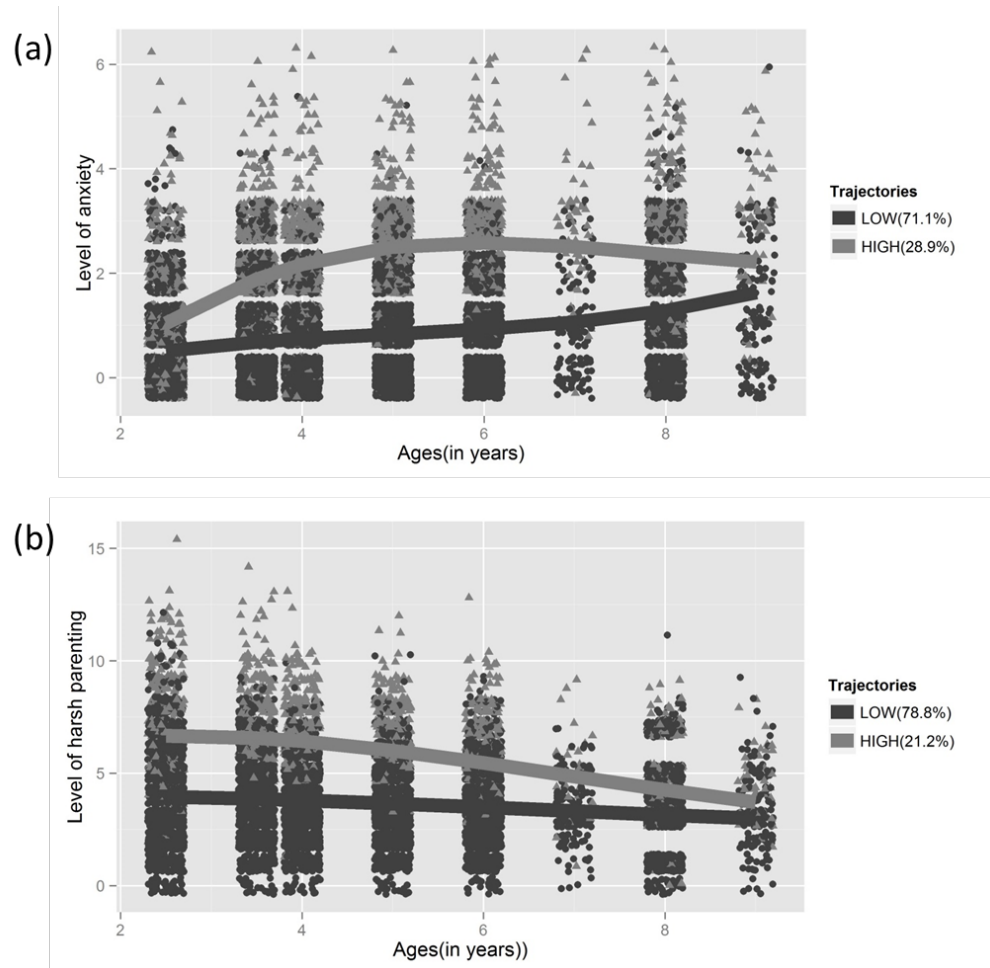
time. The model assigns individuals to trajectory groups on the basis of a posterior probability rule.(Nagin, 2005) Developmental trajectories were estimated based on youths' anxiety symptoms (as evaluated by their mothers) and maternal harsh parenting practices collected when youths were 2.5, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8 and 9 years old.

Items evaluating youths' anxiety symptoms were: the child "is nervous, high strung or tense", "appears fearful or anxious", "appears worried". Youths' mothers indicated on a two-point scale ranging from 0 (never) to 2 (often) if their child exhibited these symptoms. The items were selected from the anxious/depressed and emotionally reactive subscale of the Child Behavior Checklist (Achenbach, 1991). The items of harsh parenting practices included: "how often do you get angry when you punish your child?", "in the last 12 months, how often did you spank your child when he/she was difficult?", "in the last 12 months, when your child broke the rules or did things he/she was not supposed to do, how often did you raise your voice, scold or yell at him/her?", "in the last 12 months, when your child broke the rules or did things he/she was not supposed to do, how often did you use physical punishment (e.g., shaking)?" Mothers indicated on a four-point scale ranging from 0 (never) to 4 (always) to what extent the given statements described their parenting practices. The items were selected from the hostile/ineffective scale of the questionnaire on parenting practices of the Canadian National Longitudinal Study of Children and Youth (Boyle et al., 2004; StatisticsCanada, 1995) (NLSCY) and the Parental Cognitions and Conduct Toward the Infant Scale (Boivin et al., 2005) (PACOTIS). The coefficients of internal consistency (which indicate the interrelatedness between items supposedly measuring the same concept) for the child's anxiety symptoms items were weaker at very young ages, and fair to satisfactory from 5 to 9 years old (0.5, 0.6, 0.6, 0.7, 0.7, 0.8, 0.7, 0.8 at 2.5, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8 and 9 years old respectively). Coefficients of internal consistency followed a reversed pattern for maternal harsh parenting practices (0.7, 0.7, 0.6, 0.6, 0.6, 0.5, 0.6, 0.6 at 2.5, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8 and 9 years old respectively). To further demonstrate the interrelatedness amongst the anxiety items, and amongst the harsh parenting items, a set of correlations was run between the three anxiety items, and another set was run between the four maternal harsh parenting behaviors items, at every time-point (2.5, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8 and 9 years old). For each time-point, the youths' anxiety symptoms items were correlated (r between 0.2 and 0.9, $p < 0.05$), and the maternal harsh parenting practices items were also correlated (r between 0.2 and 0.9, $p < 0.05$).

The best fitting model, i.e., the model which minimized the Bayesian Information Criterion (Nagin, 2005), for both youths' anxiety symptoms and mothers' harsh parenting practices was a two-group (high vs. low) solution model. Formation of these two groups (high vs. low) was based on the posterior probability of group membership, i.e., on the probability an individual has of belonging to a trajectory group based on observations across assessments. Figure 1a shows the developmental trajectory groups for the youths' anxiety symptoms: one group included youths with moderate rates of anxiety symptoms at 2.5 years old, which increased substantially over time, and plateau around the age of 6; the other group included youths with low rates of anxiety symptoms at 2.5 years old, which also increased gradually over time. The average posterior probabilities for the assigned trajectory groups were 0.91 for the moderate-rising anxiety symptoms group, and 0.90 for the low-rising anxiety symptoms group, thereby indicating a good fit of the model (Nagin, 2005). Demonstrating the relevance of the estimated model, the continued increase in anxiety levels observed from 2.5-9 years old fits well with previous developmental trajectory results from two population-based longitudinal studies, this sample in Quebec showing increases in the level of anxiety symptoms from 1.5-5 years old (Côté et al., 2009), and one in the Netherlands showing that the frequency of anxiety increases from 4-15 years of age (Bongers, Koot, van der Ende, & Verhulst, 2003).

Figure 1b shows the developmental trajectory groups for maternal harsh parenting practices: one group included youths submitted to moderate-high rates of harsh parenting at 2.5 years old, which moderately decreased over time; the other group included youths submitted to low rates of harsh parenting at 2.5 years old, which decreased less over time. The average posterior probabilities for the assigned trajectory groups were 0.90 for the moderate-high decreasing maternal harsh parenting practices group, and 0.90 for the low-decreasing maternal harsh parenting practices group, thereby indicating a good fit of the model (Nagin, 2005). Demonstrating the relevance of the estimated model, elevated maternal harsh parenting practices towards children of 2.5 years old were recently reported in two population-based longitudinal studies (Forget-Dubois et al., 2007; Pierce et al., 2010). Moreover, recent findings demonstrated that hostile parenting practices diminished over time, from middle childhood to

mid-adolescence, in the general population (Forget-Dubois et al., 2007; Lansford et al., 2009; Pierce et al., 2010).



Supplemental Figure 1. Developmental trajectories groups for the (a) youths' anxiety symptoms and (b) maternal harsh parenting practices (N=1761).

Note. The curves represent the values predicted by the model, while the dots represent the values observed for each participant. All trajectories follow a cubic model. The percentages in the legend correspond to the predicted percentage of youths in each group.

Finally, further validating the distinct anxiety and harsh parenting trajectories, a repeated measures analysis of variance (ANOVA) with groups (high vs. low anxiety levels) as the between-subjects factor, and time (2.5, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8 and 9 years old) as the within-subjects factor, shows that anxiety levels were significantly higher in the high-anxiety group

compared to the low-anxiety group at every time-point, independently of harsh parenting levels ($p < 0.05$). Similarly, an ANOVA with harsh parenting as the between-groups factor (high vs. low harsh parenting levels) revealed that harsh parenting practices were significantly higher in the high-harsh parenting group, compared to low-harsh parenting group, independently of anxiety levels ($p < 0.05$).

Developmental trajectories for mothers' harsh parenting practices and youths' anxiety were then estimated jointly (using a cross trajectory model) to get an accurate estimation of the proportion of youths in all four groups of interest. The average posterior probabilities for the assigned trajectory groups were 0.83 for the low harsh parenting-low anxiety group, 0.79 for the high harsh parenting-low anxiety group, 0.77 for the low harsh parenting-high anxiety group and 0.85 for the high harsh parenting-high anxiety group, thereby indicating a good fit of the model (Nagin, 2005). Youths with the highest probability of belonging to any of these respective four groups were invited to participate in the study.

Image processing and analysis

VBM. Voxel-based morphometry analysis (Ashburner, 2009; Ashburner & Friston, 2000) was performed using SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8>) and MATLAB 7.10.0 (R2009a; MathWorks, Natick, MA, USA). First, all T1-weighted anatomical images were manually reoriented to place the anterior commissure (AC) at the origin of the three-dimensional Montreal Neurological Institute (MNI) space. The images were then segmented into gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid (Ashburner & Friston, 2005). These segmentations were then inspected for their quality. A diffeomorphic non-linear registration algorithm (diffeomorphic anatomical registration through exponentiated lie algebra toolbox-DARTEL) (Ashburner, 2007) was used to spatially normalize the segmented images and generate a study-specific brain template. The resulting images were then spatially normalized into the MNI space; normalized and warped to an isotropic voxel size of 1.5mm x 1.5mm x 1.5mm; modulated by the Jacobian transformed tissue probability maps (to obtain volume differences rather than concentration differences in gray matter) and then smoothed with an 10-mm full-width half-maximum (FWHM) isotropic Gaussian kernel. Anatomical ROIs were defined using the WFU

Pick-Atlas toolbox: the TD brodmann areas for the BA 10, 11, 24, 25, 32 and 47 and the automated anatomical labeling (ALL) for the insula, amygdala, hippocampus, nucleus accumbens and caudate nucleus.

FreeSurfer. VBM volume measurements were then reevaluated and extended using the FreeSurfer independent automatic technique (version 5.1; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). We assessed cortical volumes, thickness and surface area, as well as sub-cortical volumes (Koolschijn & Crone, 2013; Raznahan et al., 2011; Wierenga, Langen, Oranje, et al., 2014). FreeSurfer, a fully automated surface-based pipeline, was used to process the T1 images into a common stereotactic space, in which volumes, cortical thickness and surface area values could be derived on a participant-by-participant basis (Fischl, 2012). Cortical and sub-cortical segmentation procedure involves the assignment of a neuroanatomical label to each voxel in a MRI volume using voxel intensity, a probabilistic atlas estimated from a manually labeled training set, and Bayesian classification rules (Fischl et al., 2002). This technique was previously shown to be comparable in accuracy to manual tracing (Fischl et al., 2002; Morey et al., 2009). Cortical thickness was automatically quantified within FreeSurfer on a vertex-by-vertex basis by computing the average shortest distance between the white matter boundary and the pial surface (i.e. the cerebral spinal fluid boundary) at each point on the cortex (Fischl & Dale, 2000). Segmentation boundaries were visually inspected by a trained rater and, if necessary, errors due to segmentation miss classification were reprocessed. No further exclusion was done. Cortical volumes, thickness and surface areas of the rostral and caudal ACC; medial and lateral OFC; frontalpole; parsorbitalis; rostral middle frontal and insula; and subcortical volumes of the amygdala, hippocampus, nucleus accumbens and caudate nucleus; were extracted.

2.6.2. eResults: results of additional regression analyses

With regression analyses, we assessed how significant VBM peak voxels and significant FreeSurfer GMV, CT and SA, were related to the child's current anxiety (SCARED-R and STAI-C) and depression (CDI) levels, in all participants, and in each group

when a significant A*H interaction emerged. Also included in the models were the covariates of no interest age, sex, SES and TBV.

When we looked at all the participants, regressions showed decreased PFC/OFC volumes with anxiety level (SCARED-R filled out by the parent). It is the case for the left BA11 ($\beta = -0.17$, $t(82) = -2.16$, $p = 0.03$), left BA47 ($\beta = -0.20$, $t(82) = -2.32$, $p = 0.02$) and left ($\beta = -0.17$, $t(82) = -2.10$, $p = 0.04$) and right BA10 ($\beta = -0.15$, $t(82) = -1.96$, $p = 0.05$). Moreover, left mOFC was decreased with anxiety level (SCARED-R filled out by the child and the parent) ($\beta = -0.21$, $t(87) = -2.20$, $p = 0.03$; $\beta = -0.21$, $t(87) = -2.15$, $p = 0.04$).

When we looked at the participants in each of the groups, regressions showed decreased right parsorbitalis volume with anxiety level (SCARED-R filled out by the child) in the control group only ($\beta = -0.46$, $t(21) = -2.54$, $p = 0.02$); decreased left rostral ACC thickness with anxiety level (SCARED-R filled out by the parent) in the HH/HA group ($\beta = -0.62$, $t(18) = -2.66$, $p = 0.001$), but increased left rostral ACC thickness with anxiety level (SCARED-R filled out by the parent) in the control group ($\beta = 0.49$, $t(19) = 2.47$, $p = 0.03$). Moreover, amygdala volume was increased with anxiety level (SCARED-R filled out by the parent and STAIC) in the HH/HA group ($\beta = 0.41$, $t(18) = 3.65$, $p = 0.003$; $\beta = 0.30$, $t(19) = 2.14$, $p = 0.05$).

Chapitre 3. Risque parental aux troubles anxieux

On a continuum to anxiety disorders: adolescents at parental risk for anxiety show reduced medial PFC thickness and altered limbic gray matter volumes².

Sabrina Suffren^{1,2,3}, Mélissa Chauret^{1,2,4}, Marouane Nassim¹, Franco Lepore^{1,2,3}, Françoise S. Maheu^{1,2,5}

¹Research Center, Sainte-Justine Hospital, University of Montreal, Canada; ²Research Center in Neuropsychology and Cognition, University of Montreal, Canada; ³Department of Psychology, University of Montreal, Canada; ⁴Department of Psychology, University of Quebec in Montreal, Canada; ⁵Department of Psychiatry, University of Montreal, Canada.

Authors' contributions:

Study concept and design: Maheu

Data acquisition: Chauret, Nassim

Statistical analysis: Suffren

Interpretation of data and drafting of the manuscript: Suffren, Maheu

Critical revision of the manuscript: Maheu

Administrative, technical, or material support: Chauret, Maheu

Obtained funding: Maheu

Study supervision: Maheu, Lepore

² Ce chapitre est une version un peu modifiée de l'article du même titre soumis pour publication dans le journal : « *Biological Psychiatry* ».

3.1. Abstract

Background. Having a parent with an anxiety disorder increases the risk of anxiety symptoms and disorders during the lifespan. Childhood anxiety symptoms have been linked to a range of brain structure abnormalities, such as increased amygdala volume in children, and increased prefrontal cortex thickness during adolescence. To date, no study has investigated brain structure in adolescents at high parental risk for anxiety disorders.

Methods. Anatomical images from magnetic resonance imaging of 68 adolescents (9-17 years of age) with anxiety disorders (Anx, N = 20), at risk for anxiety because of their parents' anxiety disorders (AR, N = 21), and comparison youths (C, N = 27), were analyzed using two complementary regions of interest (ROI)-based structural neuroimaging approaches (voxel-based morphometry and Freesurfer).

Results. Reduced cortical thickness of the anterior cingulate cortex and of the insula, as well as greater posterior hippocampus volume were seen in Anx and AR groups compared to C. Smaller amygdala volume was also observed in the Anx group compared to C. In addition, rostral middle frontal surface area was greater in the Anx group compared to C.

Conclusions. Reductions in the cortical thickness of medial prefrontal regions and insula, as well as greater volume of the hippocampus, could be brain markers of an anxiety disorder, or an indicator of an adolescent who is at risk for developing a disorder due to a parent with an anxiety disorder. Reductions in amygdala volume associated with anxiety disorders could be linked to the onset of the disorder. Greater frontal surface area is suggestive of cerebral organization.

3.2. Introduction

Offspring of anxious parents have an increased risk of developing anxiety disorders, compared to youths of non-anxious parents (Hirshfeld-Becker et al., 2008; Merikangas et al., 1999). Pediatric anxiety is markedly impairing because it is associated with significant alterations in the child's behavior in social and familial interactions, at school or in other important areas (Kessler et al., 1995; Velting & Albano, 2001). Moreover, pediatric anxiety is linked to an increased risk of adult anxiety, depression, bipolar disorder and suicide (Bittner et al., 2007; Duffy et al., 2013; Hirshfeld-Becker et al., 2008; Stein et al., 2001), and is thus connected to high socio-economic costs when it persists into adulthood (Kim-Cohen et al., 2003; Rapee et al., 2009; Waddell et al., 2007). The underlying neural mechanisms which indicate risk for pediatric anxiety disorders remain unclear.

High-risk family studies represent one of the most powerful strategies to investigate at-risk adolescents. Indeed, anxiety disorders are heritable, and parental history of anxiety is a highly consistent predictor of anxiety disorders among adolescents (Hirshfeld-Becker et al., 2008). A study where unaffected offspring of parents with anxiety disorders, i.e., high risk offspring, are compared to psychiatrically healthy adolescents of psychiatrically healthy parents, i.e., low risk offspring, permits thorough investigation of neural markers of liability to anxiety disorders (Hirshfeld-Becker et al., 2008; Merikangas et al., 1999). Behavioral works which use this methodology strongly suggest that, similarly to anxious youths, offspring of anxious parents report greater fear, and show exaggerated attention to evocative faces (fearful, angry faces), compared to offspring of non-anxious parents (Bar-Haim, Lamy, Pergamin, Bakermans-Kranenburg, & van Ijzendoorn, 2007; Pérez-Edgar et al., 2007; D.S. Pine et al., 2005). Increased reactivity to anxiogenic contexts (e.g., induction of darkness in an experimental room, loud sounds) as indexed by larger startle blink reflexes and increased galvanic skin responses or heart rate, were also observed in at-risk youths compared to offspring of non-anxious parents (Grillon, Dierker, & Merikangas, 1998; Merikangas et al., 1999; S.M. Turner, Beidel, & Roberson-Nay, 2005).

In this study we investigated the anatomy of the emotional brain of adolescents at high family risk for anxiety disorders. Different key brain structures were evaluated. Among these were the medial and ventral regions of the prefrontal cortex (anterior cingulate cortex (ACC):

BA24, 25, 32; BA10; BA11; BA47), which are implicated in the regulation of emotional information (Davidson, 2004; Fuster, 2001; Gilbert et al., 2008; H. Hart & Rubia, 2012). Limbic structures were also linked to anxiety. The insula was implicated, for example, in vigilance during unpredictable threat and modulation of cognitive and affective processing of aversive information (Lyyo et al., 2004; Nugent et al., 2006); the amygdala and hippocampus were involved in the processing of emotional information, particularly threatening information and emotional memory (Andersen & Teicher, 2008; Charney, 2004; Davis & Whalen, 2001; Milad & Quirk, 2012; D.S. Pine, 2003; Shin, Rauch, & Pitman, 2006; Tottenham & Sheridan, 2010); and the striatum (nucleus accumbens and caudate nucleus) was implicated in fear conditioning and extinction and reward processing (Fareri et al., 2008; Guyer et al., 2012; Guyer et al., 2006).

Recent structural neuroanatomical studies reported differences in the gray matter volume (GMV) and cortical thickness (CT) of all of these structures in pediatric anxiety disorders, and asymptomatic youths who are at risk because of high anxiety symptoms, or because of their mothers' high levels of anxiety during pregnancy. Globally, PFC/OFC and ACC GMV did not differ between anxiety disorders and comparison youths (De Bellis, Keshavan, Shifflett, Iyengar, Dahl, et al., 2002; Liao et al., 2013; Liao et al., 2014; Milham et al., 2005; Mueller et al., 2013); albeit one study reported smaller OFC GMV (Strawn et al., 2014). However, decreased PFC and OFC GMV with prenatal maternal anxiety has been reported in at-risk children who are 6 to 9 years old (Buss et al., 2010). Only two studies focused on the CT of these structures in anxiety disorders: one showed smaller OFC thickness in 12 year-old epileptic anxious youths (Jones et al., 2015), the other showed greater rostral middle frontal thickness in 14 year-old anxious youths (Strawn et al., 2014), compared to comparison youths. In youths at high risk because of high anxiety and depression levels on the Child Behavior Checklist questionnaire (CBCL), vmPFC thickness was reduced before the age of 9, and increased between the ages of 15 and 22 (Ducharme et al., 2013).

For subcortical structures, insula GMV was reported greater or equal in anxiety disorders relative to comparison youths (Liao et al., 2013; Liao et al., 2014; Mueller et al., 2013); but decreased with prenatal maternal anxiety in 6 to 9 year-old at-risk children (Buss et al., 2010). Amygdala volume findings in youths with anxiety disorders are mixed, with

smaller (Milham et al., 2005; Mueller et al., 2013), greater (De Bellis et al., 2000; Jones et al., 2015), or equal (Liao et al., 2013; Liao et al., 2014) volume compared to healthy youths. In youths at high risk because of high anxiety levels on the CBCL, amygdala volume seemed to increase with anxiety levels (Juranek et al., 2006; Qin et al., 2014). Hippocampus volume generally did not change between anxiety disorders and comparison youths (De Bellis et al., 2000; Jones et al., 2015; Liao et al., 2013; Liao et al., 2014; Milham et al., 2005); albeit one study reported smaller anterior hippocampus volume in pediatric anxiety disorders (Mueller et al., 2013). For the striatum, no differences in caudate volume were observed between anxious and comparison youths (De Bellis et al., 2000). Insula, hippocampus and striatum have never been studied in connection with the risk of developing anxiety in youths.

Discrepancies observed in the previously presented studies could be attributed to the developmental period during which anxiety occurs, as well as the age of the participant at the time of testing (Lupien et al., 2009; Tottenham & Sheridan, 2010). Neural regions follow a developmental trajectory, most often non-linear. Periods of rapid or intense brain system maturation are periods of greater vulnerability to environmental exposure. The PFC is particularly sensitive during adolescence, and the amygdala and hippocampus are particularly sensitive during early childhood and preadolescence. Therefore, exposure to stress and/or anxiety during the sensitive period of development of a specific structure may modify the architecture of this structure. Thus, depending on the age at which the stress occurs, as well as the age at which the individual is studied, different structural observations can be made. Ultimately, such structural modifications have important implications because they may influence patterns of brain function and the expression of phenotype (e.g., greater levels of anxiety symptoms).

A second explanation for the discrepancies observed in cortical structures could be the studied cortical component. Recent studies highlight the importance of studying all of the different components involved in cortical maturation, i.e., not only cortical volume, but its two determinants as well: CT and surface area (SA) (Koolschijn & Crone, 2013; Raznahan et al., 2011; Wierenga, Langen, Oranje, et al., 2014). Indeed, CT may be even be more sensitive than voxel-based morphometry (VBM) in detecting structural abnormalities (Frick et al., 2013).

Finally, whether individuals were exposed to other mental health illnesses (e.g., depression disorders or symptoms) or treatment could also play a role in the discrepancies observed.

The goal of this study was to investigate morphometric abnormalities in the GMV, CT and SA in 9 to 17 year-old youths 1) with current anxiety disorders (anxious youths: Anx), 2) without past or current anxiety disorders but at risk for anxiety because of their parents' past or current anxiety disorders (at-risk youths: AR), and 3) who are psychiatrically healthy with psychiatrically healthy parents (comparison group: C). None of the youths had past or current psychiatric disorders or treatment. Based on the previously reported findings in anxious and at-risk youths, we hypothesized that at-risk and anxious adolescents, compared to comparison youths, would show: no difference in the GMV, but greater CT in the PFC, OFC and ACC (because of an insufficient amount of studies we had no a-priori hypothesis regarding insula); greater amygdala volume; and no differences in hippocampal and striatum volumes, compared to the comparison group. Because of a lack of studies, we had no a-priori hypothesis about SA.

3.3. Methods and Materials

3.3.1. Participants

The population. The participants who were recruited were 9 to 17 years old, and the biological offspring of their parents. Anxious youths were recruited through the Anxiety Disorders Clinic of the Ste-Justine University Hospital. At-risk youths were recruited through the non-profit organization Phobies-Zéro, and flyers distributed through medical clinics, mental health hospitals and the community. Comparison youths were recruited in the community. All participants were extensively screened during an experimental session in order to ensure adolescents and their parents met the inclusion and exclusion criteria for this study (Supplement 1).

Measures. Because socio-economic status (SES) and puberty changes may influence cognition, brain function and anatomy, both variables were measured and compared between groups. Socio-economic status was assessed using the Hollingshead two-factor index scale

(Hollingshead & Redlich, 1958; Miller & Salkind, 2002), and the pubertal stage was assessed using the Tanner puberty stage self-administered scale (Duke et al., 1980; Morris & Udry, 1980). We also measured, as variables of interest, current anxiety and depression levels using the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders–Revised (SCARED-R), youth and parent version (parent interviewed about their child) (Martin & Gosselin, 2012) and the Children Depression Inventory (CDI) (Kovacs, 1984; Saint-Laurent, 1990), respectively.

Scanning session. A total of 81 youths (37 boys, 44 girls; age range = 9-17 years) met the study's inclusion criteria, and were invited to the scanning session. Structural neuroimaging was performed at the Geriatric University Institute of Montreal (IUGM, Montreal, Canada). The study protocol was approved by the Research Ethics Boards of the CHU Ste-Justine and IUGM, Montreal, Canada. Participants and their parents gave informed assent and consent, respectively, and were compensated for their participation. After removing participants who withdrew their participation before completing the study (N = 3), who had cerebral abnormalities (N = 1) and who showed important motion artifacts (ghosting, blurring, N = 9), a total of 68 youths (32 boys, 36 girls; age range = 9-17 years) were included in the analyses: 20 Anx; 21 AR and 27 C.

3.3.2. Image acquisition and processing

All scans were performed on a 3 Tesla MRI scanner (Magnetom Tim Trio, Siemens) equipped with a standard head coil. Whole-brain, high-resolution, T1-weighted anatomical images were acquired using an MPRAGE sequence (TR=2300 ms, TE=2.98 ms, flip angle=9°, matrix size=256 x 256 mm, voxel size=1×1×1 mm³, FOV=256 mm, 176 slices). The two-dimensional DICOM files of each brain were organized into volumetric three-dimensional files using the MRICron software package (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/>). Voxel based morphometry (VBM) was used to provide an unbiased, even-handed, voxel-by-voxel assessment. FreeSurfer, a software program for cortical and subcortical surface-based reconstruction and analysis, was then used to extend findings (specific description of image processing is included in Supplement 2).

3.3.3. Statistical analyses

Demographic characteristics and clinical data. As we can see in Table 1, groups did not differ in terms of sex, age, Tanner stage, IQ, and SES (all $p > 0.05$). Although there were no significant group differences in terms of age, gender, IQ and SES, these variables were used as covariates of no interest, to ensure that they did not account for any of the findings, as these variables were previously reported to have an influence on brain anatomy, and are usually included as covariates in MRI studies (Burgaleta et al., 2014; Casey et al., 2011; Hanson et al., 2013; Welborn et al., 2009).

Table 1. Demographic characteristics of the participants, separately for anxiety (Anx), at risk for anxiety (AR) and comparison (C) groups^a

	Anx	AR	C	<i>p</i>
N	20	21	27	
Sex (female/male) ^b	10/10	11/10	15/12	0.93
Age ^c	13.40 (0.52)	13.81 (0.51)	13.63 (0.45)	0.85
Tanner stage ^b	3.32 (0.27)	3.57 (0.25)	3.78 (0.22)	0.41
IQ ^c	105 (2.92)	110 (2.70)	108 (2.43)	0.46
SES ^{c,d}	26.35 (2.80)	33.33 (2.73)	25.43 (2.41)	0.08
TBV ^e	1217430 (20597)	1229097 (20100)	1214320 (17727)	0.85
Child diagnostic				
GAD	10	0	0	
PD	3	0	0	
SAD	3	0	0	
SP	3	0	0	
Non specific AD	2	0	0	

Note. N, Number of participants; SES, Socio-Economic Status; TBV, Total Brain Volume; GAD, General Anxiety Disorder; PD, Panic Disorder; SAD, Social Anxiety Disorder; SP, Separation anxiety disorder; AD, Anxiety Disorder.

^aMeans and standard deviations are reported.

^bChi-squares for quantitative measures.

^cANOVAs with groups as the between-subjects factors.

^dHigher score corresponds to lower SES.

^eTBV was calculated as the sum of the volumes of gray matter and white matter.

Imaging data. Based on a-priori hypotheses of altered gray matter volumes, cortical thickness and surface areas in seven regions related to anxiety and risk for the disorder, we adopted an independent region of interest (ROI) approach and investigated the prefrontal cortex, orbitofrontal cortex, anterior cingulate cortex, insula, amygdala, hippocampus, and striatum (ROIs are described in Supplement 2). For VBM analysis, we corrected for multiple comparisons using small-volume correction (SVC) with a Gaussian random field threshold set at a $\alpha = 0.05$, and an extent of at least 10 contiguous voxels. Coordinates are reported in the Montreal Neurological Institute (MNI) space in millimeters [x,y,z]. Significant peak voxels ($p < 0.05$, FWE-corrected) were then extracted. For FS analysis, we extracted ROIs GMV, CT and SA.

The main analysis, consisting of a one-way Analysis of Covariance (ANCOVA) with the group as the between factor, and age, gender, SES, IQ and TBV as covariates of no interest, was performed in SPSS v.20 (Armonk, NY) on the different extracted measures. When a significant effect of the group emerged, findings were decomposed using pairwise comparisons with a Bonferroni correction for multiple comparisons.

Finally, with regression analyses, we assessed how significant VBM peak voxels and significant FreeSurfer GMV, CT and SA were related to the child's current anxiety (SCARED-R) and depression (CDI) levels (anxiety and depression child scores, and parent scores, separately), in each group. Throughout these analyses, we also corrected for the variables of no interest: age, sex, IQ, SES and TBV.

3.4. Results

3.4.1. Clinical data

As we can see in Figure 1, the Anx group showed greater anxiety and depression levels compared to comparison youths, whether scores were reported by the adolescents themselves ($F_{2, 63} = 9.12, p = 0.000$; $F_{2, 62} = 4.77, p = 0.01$) or their parents ($F_{2, 60} = 29.01, p = 0.000$; $F_{2, 56} = 21.96, p = 0.000$), and greater anxiety and depression levels compared to the AR group when scores were reported by the parents ($F_{2, 60} = 29.01, p = 0.000$, $F_{2, 56} = 21.96, p = 0.001$). The AR adolescents showed greater anxiety levels compared to the comparison youths when

scores were reported by the adolescents ($F_{2, 63} = 9.12, p = 0.023$), and greater depression levels when scores were reported by the parents ($F_{2, 56} = 21.96, p = 0.012$).

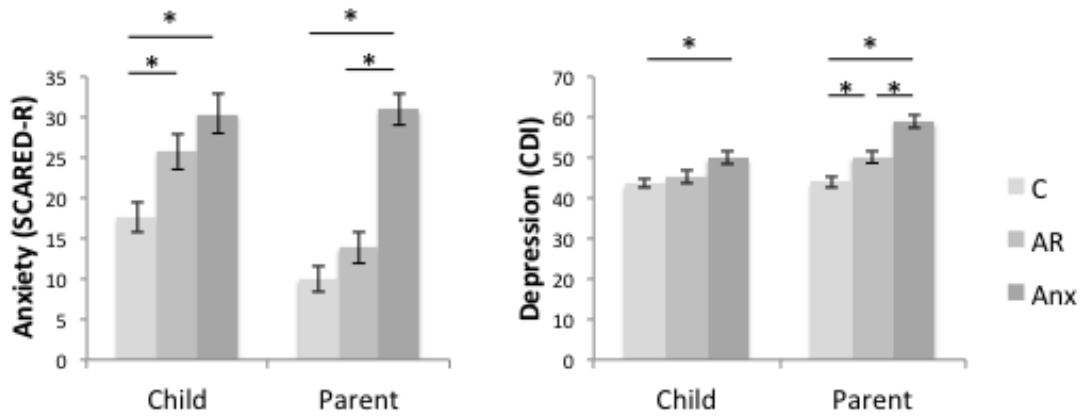


Figure 1. Symptoms of anxiety and depression in the three groups.

Note. SCARED-R, Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders–Revised; CDI, Children Depression Inventory; C, Comparison group; AR, At Risk group; Anx, Anxious group.

3.4.2. Imaging data

Cortical findings. As we can see in Figure 2, ANCOVAs revealed main effects of the group in cortical structures, for the Anx and AR groups, compared to comparison group. Cortical thickness (CT) measurements revealed smaller left caudal ($F_{2, 60} = 3.47, p = 0.032$) and left and right rostral ACC CT ($F_{2, 60} = 4.8, p = 0.044$; $F_{2, 59} = 4.07, p = 0.023$) in the Anx group; and smaller left rostral ACC CT in the AR group ($F_{2, 60} = 4.8, p = 0.03$). Cortical surface area (SA) measurements revealed greater right rostral middle frontal SA in the Anx group ($F_{2, 60} = 3.42, p = 0.043$).

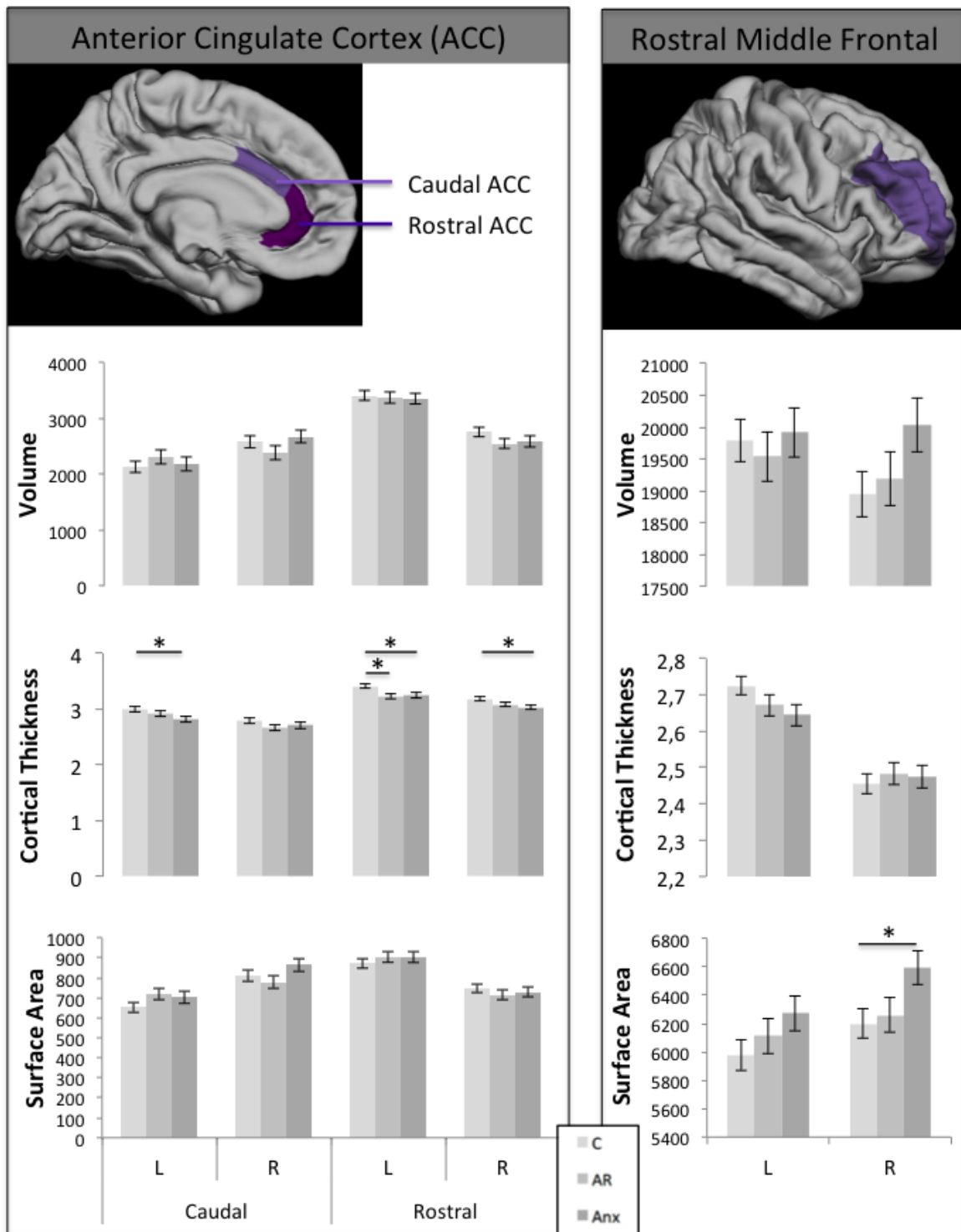


Figure 2. Cortical structures significant differences between the groups.

Note. C, Comparison group; AR, At Risk group; Anx, Anxious group; L, Left; R, Right.

* $p < 0.05$, Bonferroni corrected.

Subcortical findings. As we can see in Figure 3, ANCOVAs have revealed smaller right insula CT in the Anx group ($F_{2, 60} = 7.96, p = 0.002$); and left and right insula CT in the AR group ($F_{2, 60} = 4.18, p = 0.047$; $F_{2, 60} = 7.96, p = 0.014$). Left amygdala volume was smaller in the Anx group compared to comparison group ($F_{2, 60} = 3.7, p = 0.029$); and left posterior hippocampus $[-29, -36, -6]$ ($F_{2,58} = 7.01, p = 0.04$, FWE-corrected) was greater in the Anx ($F_{2,61} = 7.5, p = 0.003$) and AR ($F_{2,61} = 7.5, p = 0.008$) groups, compared to the comparison group.

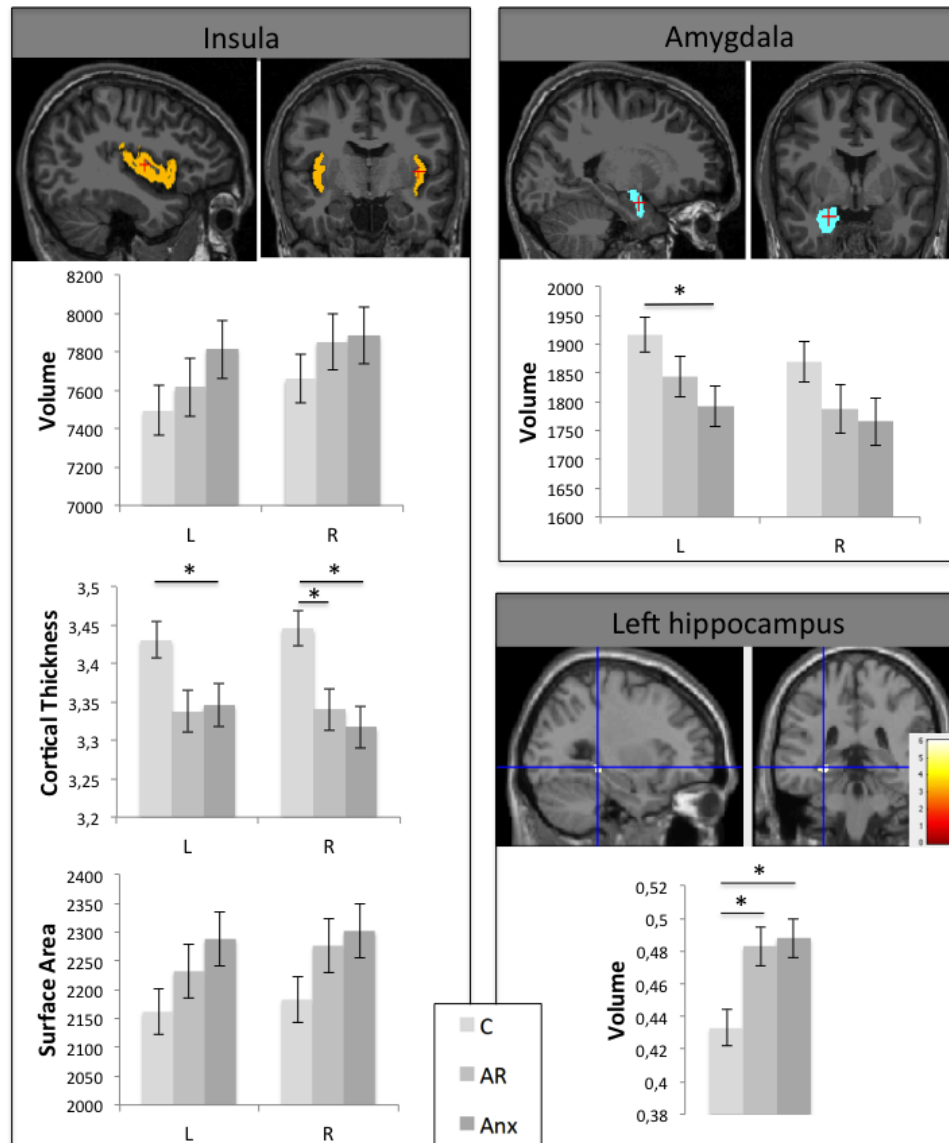


Figure 3. Limbic structures significant differences between the groups.

Note. C, Comparison group; AR, At Risk group; Anx, Anxious group; L, Left; R, Right. The result for the hippocampus is visualized using xjView toolbox (<http://www.alivelearn.net/xjview>). * $p < 0.05$, Bonferroni corrected.

Regression analyses. When we only look at the C group participants, right rostral ACC CT increased with depression levels ($\beta = 0.43$, $t(26) = 2.60$, $p = 0.02$); left insula CT decreased with depression levels ($\beta = -0.40$, $t(23) = -2.33$, $p = 0.03$); and left amygdala volume increased with anxiety levels ($\beta = 0.38$, $t(25) = 2.33$, $p = 0.03$). In the AR group, right rostral ACC CT decreased with anxiety and depression levels ($\beta = -0.75$, $t(20) = -3.25$, $p = 0.01$; $\beta = -0.48$, $t(19) = -2.36$, $p = 0.03$; $\beta = -0.48$, $t(19) = -2.36$, $p = 0.03$); and left insula CT decreased with depression levels ($\beta = -0.43$, $t(19) = -2.96$, $p = 0.01$). Finally, in the Anx group, left insula CT decreased with anxiety severity (PARS; $\beta = -0.42$, $t(19) = -2.27$, $p = 0.041$); and right rostral middle frontal SA increased with anxiety levels ($\beta = 0.45$, $t(17) = 2.64$, $p = 0.02$).

3.5. Discussion

To our knowledge this study is the first to explore brain anatomy in adolescents who are at parental risk of developing an anxiety disorder, and the first to simultaneously compare gray matter volume (GMV), cortical thickness (CT), and surface area (SA). The results suggest that at-risk adolescents are on a continuum toward anxiety disorders. Indeed, when we compare healthy non-medicated adolescents at risk for anxiety because of parental anxiety, adolescents diagnosed with anxiety disorders, and comparison adolescents, anxiety symptoms, as well as brain differences in each group, it is possible to distinguish clearly between anxious and comparison youths. The at-risk group is often found between the two, with neuroanatomical differences similar to those in the anxious group. The first key finding is that anxiety disorders, as well as those who are at risk for developing anxiety, are related to smaller ACC and insula thickness. The second key finding concerns the limbic region, with smaller amygdala volume being linked to anxiety disorders, and greater hippocampus volume being linked to anxiety disorders and the parental risk for anxiety disorders.

In accordance with the literature on pediatric anxiety, we found no differences in the PFC, OFC and ACC volumes in AR and Anx groups compared to comparison group. Interestingly, cortical thickness of the ACC and insula, which had never been studied before, were smaller in Anx and AR groups compared to the comparison group, and could reflect

brain markers for developing anxiety disorders. This is supported by the ACC's implication in emotional regulation, and insula's implication in the predisposition/sensibility to anxiety. The smaller ACC CT is contrary to the literature that showed an increased PFC/ACC CT, related to anxiety disorders and symptoms in adolescence (Ducharme et al., 2013; Strawn et al., 2014). Ducharme et al. (2013) proposed that this increase may reflect a biological compensatory mechanism to inhibit limbic system hyperactivity and prevent mood and anxiety disorders; or may be related to a delayed maturation of that structure, ultimately leading to a decrease associated with the onset of a disorder, or the risk of developing one. Smaller ACC thickness in anxious and AR youths in this study could therefore reflect the absence of a compensatory mechanism and/or a pathological decrease in this population, and be a cerebral marker of anxiety disorders and the risk for developing them. Increased ACC thickness with anxiety level in the comparison group may instead reflect the existence of a compensatory mechanism to deal with symptoms, and/or a developmental delay linked to symptoms in this group.

Normally, amygdala and hippocampus volumes seem to increase linearly during adolescence, and present a gradual pruning after that (Eiland & Romeo, 2013; Hu, Pruessner, Coupé, & Collins, 2013; Scherf, Smyth, & Delgado, 2013; Uematsu et al., 2012; Wierenga, Langen, Ambrosino, et al., 2014). Smaller amygdala volume in relation to anxiety disorders is in accordance with two other studies in pediatric anxiety without treatment and with little comorbidity (Milham et al., 2005; Mueller et al., 2013). Several studies have advanced the hypothesis that exposure to a stressor (Tottenham & Sheridan, 2010), low maternal positive behaviors (Whittle et al., 2014) and psychopathology development in at-risk youths (Whittle et al., 2013) are linked to an acceleration of the amygdala's development, followed by atrophy, or cell death, resulting in a larger than normal decrease in amygdala volume later (Tottenham & Sheridan, 2010). The smaller amygdala volume observed here could thus be explained by a greater than normal amygdala atrophy, linked to anxiety disorder, measured during the mid-adolescence of our participants. As the AR youths of this study present a smaller amygdala than comparison youths (even if non-significant), it could reflect that diminished amygdala volume may not be enough important for the occurrence of a disorder in this group. This can also explain the positive correlation between amygdala volume and anxiety symptoms in the comparison group. Taken together, smaller amygdala volume and ACC thickness with anxiety

disorder, and smaller ACC thickness without a significant difference in the amygdala volume in AR youths, might suggest that the onset of an anxiety disorder requires a decrease in both of these brain structures. In the same way, psychopathology development in at-risk youths has been linked to a reduction of the hippocampus' development (Whittle et al., 2013), potentially followed by a decrease that happens later than in normal development. The observed greater hippocampus volume here could thus be explained by a delay in the decrease of hippocampal volume, linked to psychopathology or the risk for developing psychopathology.

Moreover, we found greater lateral PFC SA in the Anx group. This result seems contrary to what is observed in the prefrontal CT results (see Figures 2 and 3), but might actually mirror cerebral organization. As GMV is the product of CT and SA, the latter two might be more sensitive measures than GMV when studying cortical anatomy (Winkler et al., 2010). The radial unit hypothesis of cortical development suggests that CT and SA measures are genetically and phenotypically independent, and are driven by distinct cellular mechanisms (Panizzon et al., 2009; Rakic, 2000; Winkler et al., 2010). Moreover, CT alterations seem to emerge earlier than those in SA (Kelly et al., 2013), and GMV differences seem more closely related and driven by SA rather than CT differences (Kelly et al., 2013; Panizzon et al., 2009; Winkler et al., 2010). It is therefore not surprising that our results show similar differences in the measurements of cortical GMV and SA, but the opposite in the CT measures. This is of particular interest in the insula results, for which GMV and SA tend to be greater (though non-significant), in agreement with the literature, whereas CT is significantly smaller in anxious and AR youths, compared to comparison youths (see Figure 3).

Because of the design of this study, it is difficult here to know if cerebral anatomical differences arise from environmental or genetic risk factors in the AR youths. Although the results suggest a continuum towards anxiety, youths should be followed longitudinally to see if they develop a disorder in the future. One other limitation of this study is that our age range was large (9 to 17 years old). Since adolescence is one of the biggest periods of cerebral reorganization, it would have been interesting to verify how age might interact with structural findings, with a greater number of samples.

To conclude, this research suggests a continuum towards anxiety when comparing anxious adolescents and adolescents with a parental risk of developing an anxiety disorder, without comorbidity or medication. More specifically, we established the relationship between

anxiety and the risk for developing anxiety, with smaller anterior cingulate cortex thickness, and greater hippocampus volume. We also established the relationship between anxiety disorders and smaller amygdala volume. It is likely that the smaller ACC thickness and greater hippocampus volume would be markers of anxiety and of the risk for developing anxiety. The smaller amygdala volume also appears to be a marker of the presence of an anxiety disorder, but is not decreased enough in adolescents who are at risk for anxiety. These results suggest that the onset of a disorder is related to the decreased ACC CT and amygdala volume together.

3.6. Supplemental Material

Supplement 1: Inclusion/Exclusion Criteria

Youths with current anxiety disorders. Anxious youths needed to meet criteria for current generalized anxiety disorder (GAD), panic disorder (PD) with or without agoraphobia, separation anxiety disorder (SAD), or social phobia (SP) based on DSM-IV criteria as evaluated by a semi-structured psychiatric evaluation conducted with the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (K-SADS) (Kaufman et al., 1997). The potential youths and their parents were questioned separately, with the parents being interviewed about their child. Youths with comorbidity between these disorders were included, as these disorders commonly occur together; restricting inclusion to only one of these illnesses would have severely limited the potential subject pool and the generalization of findings. Other inclusion criteria included: clinically significant symptoms of anxiety, and their level of severity, on the Pediatric Anxiety Rating Scale (PARS, score > 9) (Ginsburg, Keeton, Drazdowski, & Riddle, 2011; The Research Units On Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study, 2002), and persistent anxiety over a 14 day period (as re-evaluated by the PARS, at least 2 weeks after the first assessment). Stability of symptoms was monitored to ensure symptoms were not transient. If youths presented any other past or current psychiatric disorders (e.g., depression, bipolar disorders; obsessive-compulsive disorder; post-traumatic stress disorder; Tourette's syndrome; ADHD; oppositional defiant disorder; conduct disorder; suicidal ideation; anorexia, substance abuse; psychosis; or pervasive developmental disorder), they were excluded from the study.

Parents of anxious youths needed to be free of any psychiatric disorders or needed to meet past or present criteria for GAD, SP, PD or comorbidity between these disorders based on DSM-IV criteria as measured by the semi-structured psychiatric evaluation conducted with the Structured Clinical Interview (SCID) for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) (First, Spitzer, Gibbon, & Williams, 2002). To not include parents with past or current anxiety disorders would have greatly limited the potential subject pool of this research, as these disorders highly aggregate in families. If parents presented other past or current psychiatric disorders (e.g., depression, except for past depression; bipolar disorders; obsessive-compulsive disorder; post-traumatic stress disorder), their adolescent was excluded from participating in the study.

Unaffected youths at familial risk for anxiety disorders. Youths at risk for anxiety disorders needed to be free from any past or current psychiatric illnesses (as evaluated by the KSADS) (Kaufman et al., 1997). One or both of their biological parents needed to meet criteria for past or current GAD, SP, PD or comorbidity between these anxiety disorders based on DSM-IV criteria (evaluated with the SCID) (First et al., 2002). We selected either of the biological parents, given that paternal anxiety confers the same risk as maternal anxiety (Connell & Goodman, 2002). If the parents presented other past or current psychiatric disorders (e.g., depression, except past depression; bipolar disorders; obsessive-compulsive disorder; post-traumatic stress disorder), their adolescent was excluded from participating in the study.

Psychiatrically healthy youths. Control youths, as well as both of their parents, needed to be free from past or current psychiatric illnesses, except for parents' past depression (DSM-IV criteria, as evaluated by the KSADS and SCID) (First et al., 2002; Kaufman et al., 1997).

Exclusion criteria for all participants. Adolescents were excluded from the study if they presented: (a) MRI contraindications (e.g., braces); (b) IQ score < 70 as assessed by the Wechsler Intelligence Scale for Children IV (Wechsler, 2003); (c) medical illness; (d) past head trauma with loss of consciousness; (e) use of psychotropic medication, or (f) receipt of treatment for psychiatric illness (pharmacological or behavioural).

Supplement 2: Image Processing and Analysis

VBM. Voxel-based morphometry analysis (Ashburner, 2009; Ashburner & Friston, 2000) was performed using SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8>) and MATLAB 7.10.0 (R2009a; MathWorks, Natick, MA, USA). First, all T1-weighted anatomical images were manually reoriented to place the anterior commissure (AC) at the origin of the three-dimensional Montreal Neurological Institute (MNI) space. The images were then segmented into gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid (Ashburner & Friston, 2005). These segmentations were then inspected for their quality. A diffeomorphic non-linear registration algorithm (diffeomorphic anatomical registration through exponentiated lie algebra toolbox-DARTEL) (Ashburner, 2007) was used to spatially normalize the segmented images and generate a study-specific brain template. The resulting images were then spatially normalized into the MNI space; normalized and warped to an isotropic voxel size of 1.5mm x 1.5mm x 1.5mm; modulated by the Jacobian transformed tissue probability maps (to obtain volume differences rather than concentration differences in gray matter) and then smoothed with an 10-mm full-width half-maximum (FWHM) isotropic Gaussian kernel. Anatomical ROIs were defined using the WFU Pick-Atlas toolbox: the TD brodmann areas for the BA 10, 11, 24, 25, 32 and 47 and the automated anatomical labelling (AAL) for the insula, amygdala, hippocampus, nucleus accumbens and caudate nucleus.

FreeSurfer. VBM volume measurements were then reevaluated and extended using the FreeSurfer independent automatic technique (version 5.1; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). We assessed cortical volumes, thickness and surface area, as well as sub-cortical volumes (Koolschijn & Crone, 2013; Raznahan et al., 2011; Wierenga, Langen, Oranje, et al., 2014). FreeSurfer, a fully automated surface-based pipeline, was used to process the T1 images into a common stereotactic space, in which volumes, cortical thickness and surface area values could be derived on a participant-by-participant basis (Fischl, 2012). Cortical and sub-cortical segmentation procedure involves the assignment of a neuroanatomical label to each voxel in a MRI volume using voxel intensity, a probabilistic atlas estimated from a manually labelled training set, and Bayesian classification rules (Fischl et al., 2002). This technique has previously been shown to be comparable in accuracy to manual tracing (Fischl et al., 2002;

Morey et al., 2009). Cortical thickness was automatically quantified within FreeSurfer on a vertex-by-vertex basis, by computing the average shortest distance between the white matter boundary and the pial surface (i.e. the cerebral spinal fluid boundary) at each point on the cortex (Fischl & Dale, 2000). Segmentation boundaries were visually inspected by a trained rater and, if necessary, errors due to segmentation miss-classification were reprocessed. No further exclusion was done. Cortical volumes, thickness and surface areas of the rostral and caudal ACC; medial and lateral OFC; frontopole; parsorbitalis; rostral middle frontal and insula; and subcortical volumes of the amygdala, hippocampus, nucleus accumbens and caudate nucleus; were extracted.

Chapitre 4. Risque parental aux troubles de l'humeur

Structural fronto-limbic abnormalities as neural marker of familial risk for bipolar disorder in youths³.

Caroline Kraushaar^{1,2,3} *, Sabrina Suffren^{1,2,3} *, Mena Goubran^{1,4}, Marouane Nassim¹, Amine Zoughlami^{1,4}, Franco Lepore^{1,2,3}, Françoise S. Maheu^{1,2,4}

* Both authors contributed equally to the accomplishment of this work.

¹Research Center, Sainte-Justine Hospital, University of Montreal, Canada; ²Research Center in Neuropsychology and Cognition, University of Montreal, Canada; ³Department of Psychology, University of Montreal, Canada; ⁴Department of Psychiatry, University of Montreal, Canada.

Authors' contributions:

Study concept and design: Maheu

Data acquisition: Kraushaar, Suffren, Nassim

Statistical analysis: Suffren

Interpretation of data and drafting of the manuscript: Kraushaar, Suffren, Maheu

Critical revision of the manuscript: Maheu, Lepore

Administrative, technical, or material support: Maheu

Obtained funding: Maheu

Study supervision: Maheu, Lepore

³ Ce chapitre est une version un peu modifiée de l'article du même titre soumis pour publication dans le journal : « *Social Cognitive and Affective Neuroscience* ».

4.1. Abstract

Objectives. The presence of a parental mood disorder, whether major depressive disorder (MDD) or bipolar disorder (BD), increases the risk for mood disorders during the lifespan. Mood disorders have been linked to brain structure abnormalities, especially in the fronto-limbic pathway. If observed in asymptomatic youths at high familial risk for either mood disorder, these alterations could serve as neural markers of liability for MDD or BD. In this study, we investigated fronto-limbic structural integrity in asymptomatic youths at familial risk for MDD or BD.

Methods. 20 adolescents at risk for major depressive disorder (AR-MDD), 21 adolescents at risk for bipolar disorder (AR-BD) and 25 comparison adolescents, were scanned using magnetic resonance imaging. Anatomical images were analyzed using two complementary region-of-interest (ROI) based structural neuroimaging approaches (Voxel-based morphometry and FreeSurfer).

Results. AR-BD youths had greater dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) volume compared to both AR-MDD ($p = .006$) and comparison youths ($p = .002$). They also had greater posterior cingulate cortex (PCC) volume compared to the AR-MDD group ($p = .04$) and showed cortical thinning in the middle frontal gyrus and orbitofrontal cortex (OFC) relative to comparison youths ($ps = .04$).

Conclusions. Greater dlPFC and PCC volumes, as well as middle frontal gyrus and OFC cortical thinning could be neural markers of liability for bipolar disorder compared to major depressive disorder. Such markers could inform specific preventive interventions which could effectively interrupt a dysfunctional developmental trajectory early on, before a disorder becomes chronic.

Key words: *Major depressive disorder, bipolar disorder, parental risk, youths, magnetic resonance imaging.*

4.2. Introduction

Mood disorders have a high heritability, and a first-degree relative with a history of MDD or BD is one of the most consistent predictors of mood disorders among adolescents. It has been shown that adolescents of parents with MDD have a 3.6-fold increased risk of developing MDD, and, when parents suffer from BD, offspring have a 10.3-fold greater risk for BD (Merikangas & Low, 2004). Research investigating the neural mechanisms underlying risk for MDD and BD has yielded limited results (Scott et al., 2013). Identifying such neural markers is essential, however, as they may hold predictive value. Indeed, it is suspected that neural alterations may develop before symptomatology appears (S. H. Goodman, 2007; McNamara, Nandagopal, Strakowski, & DelBello, 2010). Hence, identifying neural markers of liability for MDD or BD could facilitate preventive intervention and prevent these disorders from becoming chronic. A powerful strategy is thus to investigate individuals who are currently asymptomatic, but at high risk for developing mood disorders. Using this type of high-risk family research design, where unaffected offspring of parents with mood disorders (i.e., high risk offspring) are compared to psychiatrically healthy adolescents of psychiatrically healthy parents (i.e., low risk offspring), permits a thorough investigation of neurobiological markers of liability for mood disorders (Avenevoli & Merikangas, 2006).

The fronto-limbic pathway has been closely related to mood disorders and risk for MDD and BD (Russo & Nestler, 2013). Within this network, the striatum is known to play a role in reward processing (Leppänen, 2006). The hippocampus and amygdala are implicated in the processing of emotional information. The prefrontal cortex (PFC), anterior cingulate cortex (ACC; BA 24, 32), orbitofrontal cortex (OFC; BA 11, 47), medial prefrontal cortex (mPFC; BA 10) and dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC; BA 9, 46), are involved in emotional regulation (Konarski et al., 2008). Finally, the posterior cingulate cortex (PCC) seems to be at the interface between motivation/emotion and attention processing (Engelmann, Damaraju, Padmala, & Pessoa, 2009).

For MDD youths, relative to comparison youths, no differences were generally observed in PFC/OFC gray matter volume (GMV) or surface area (SA) (H. H. Chen et al., 2008; MacMaster et al., 2014; Reynolds et al., 2014), although ACC GMV seemed smaller

(MacMaster et al., 2014; Pannekoek et al., 2014). PFC/OFC and ACC cortical thickness (CT), however, were reported as greater in adolescents with pubertal-onset depression (Reynolds et al., 2014) and smaller in children with preschool-onset depression (Marrus et al., 2015). For subcortical structures, MDD youths generally had smaller striatal (Matsuo et al., 2008; Shad et al., 2012) and hippocampal (e. g. MacMaster et al., 2014; Suzuki et al., 2013) volumes, but no amygdala volumetric differences (Caetano et al., 2007; MacMaster et al., 2008; S. MacMillan et al., 2003; Pannekoek et al., 2014).

In asymptomatic youths at familial risk for MDD, relative to comparison youths, PFC, ACC and PCC CT were generally smaller (e. g. (Peterson et al., 2009; Sandman et al., 2015) *but see* (Foland-Ross et al., 2015)). For subcortical structures, no hippocampal volumetric differences were generally reported (Chai et al., 2015; Lupien et al., 2011). Amygdala was found to be smaller (Chai et al., 2015) or greater (Lupien et al., 2011). No studies investigated striatum or SA in adolescents at familial risk for MDD.

For BD youths, relative to comparison youths, PFC/OFC, ACC and PCC GMV were generally reported as smaller (e.g. (Adleman et al., 2012; Lisy et al., 2011; Singh et al., 2012) *but see* e.g. (MacMaster et al., 2014)). One study reported smaller CT, but no SA differences in the frontal cortex were observed (Janssen et al., 2014). For subcortical structures, BD youths generally had no striatal (e. g. Chang, Karchemskiy, et al., 2005; Geller et al., 2009) or hippocampal (e. g. Baykara et al., 2012) volumetric differences, but they did have smaller amygdala (e. g. Kalmar et al., 2009; Lisy et al., 2011).

In asymptomatic youths at familial risk for BD, relative to comparison youths, no PFC/OFC or ACC volumetric differences were generally reported (Bauer et al., 2014; Hajek et al., 2008; Hajek et al., 2010; Ladouceur et al., 2008; Singh et al., 2008). Nor were striatal, hippocampal or amygdala volumetric differences observed (Bauer et al., 2014; Hajek et al., 2009a; Karchemskiy et al., 2011; Ladouceur et al., 2008; Singh et al., 2008; Sugranyes et al., 2015). No studies investigated CT or SA in youths at familial risk for BD.

Studies of adolescents at risk for mood disorders are very limited. Using a high-risk family research design, the goal of this study was to investigate brain structure integrity in adolescents at familial risk for MDD or BD by virtue of having a MDD or BD parent, respectively. Significantly, this was the first study to directly compare structural abnormalities between at risk for (AR-) MDD and AR-BD youths. Moreover, contrary to most magnetic

resonance imaging (MRI) studies, we included all components involved in cortical maturation not only GMV, but also its two determinants: CT and SA (Wierenga, Langen, Oranje, et al., 2014).

In light of previous findings, we hypothesized that AR-MDD and AR-BD youths would show no GMV or SA differences, relative to the comparison group, but would show smaller CT in the PFC/OFC/ACC/PCC. Further, for subcortical regions, we expected both AR-MDD and AR-BD youths would show no striatal or hippocampal volumetric differences, but that AR-MDD youths would show decreased amygdala volume. Because of the absence of direct comparisons between AR-MDD and AR-BD youths in the literature, we had no a priori hypotheses regarding structural differences between these groups.

4.3. Methods

4.3.1. Participants

Participants were 10-17 years old, and were all biological offspring of their parents. Subjects were recruited through advertisements posted on the internet and print advertisements distributed in schools, community and health service centers. As well, we were able to recruit asymptomatic adolescents of parents suffering from MDD or BD through the Bipolar Disorders Program of the Douglas Mental Health University Institute. The study protocol was approved by the Douglas Mental Health University Institute and the Sainte-Justine University Hospital Center Institutional Review Boards, in accordance with the Helsinki Declaration of 1975. Participants and their parents gave informed written assent and consent, respectively.

To assess current and past psychiatric disorders, all of the participants were evaluated with the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime version (K-SADS-PL) (Kaufman et al., 1997). All of their parents were evaluated by a different interviewer with the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) (First et al., 2002). In the AR-MDD group (n=20), participants were screened as free of current or past psychiatric disorders, while one or both of their parents presented current or past MDD. Very few of the parents presented comorbidity with anxiety disorder (n=2) or alcohol/substance abuse (n=2). In the AR-BD group (n=21), participants

were screened as free of current or past psychiatric disorders (except for one participant diagnosed with mild attention deficit hyperactivity disorder [ADHD]), while one or both of their parents presented BD type I or II. Few parents presented comorbidity with anxiety disorder ($n=2$) or alcohol/substance abuse ($n=4$). For seven families with one parent diagnosed with BD, the other parent was diagnosed with MDD. We included the offspring in the AR-BD group because familial transmission is reportedly greater for BD than for MDD (Aukes et al., 2012; Merikangas & Low, 2004; Smoller & Finn, 2003; C. Vandeleur et al., 2012). In the comparison group ($n=25$), participants and both of their parents were screened as free of current or past psychiatric disorders. Participants were excluded if they met any of the following criteria: magnetic resonance imaging contraindications (e.g., braces, metal implants), IQ score < 70 , medical illness, current medication, past head trauma or psychiatric treatment in the last year (pharmacological / behavioral). Since the inclusion of the adolescent diagnosed with mild ADHD in the statistical analyses did not influence our findings, we retained this subject in the analyses reported here.

Groups did not differ in terms of gender, age, Tanner stage, IQ or total brain volume (TBV) (all $ps > .05$; Table 1). However, due to the large age range of participants in each group, and since AR-BD participants had significantly lower socioeconomic status (SES) than comparison participants ($F_{2,63} = 4.12$, $p = .017$), we included these variables as covariates of no interest in the MRI analyses. Following procedures established in the majority of MRI studies, we also included gender and TBV as covariates of no interest, as these variables were previously reported to have an influence on brain anatomy (Burgaleta et al., 2014; Casey et al., 2011; Hanson et al., 2013; Welborn et al., 2009).

We also administrated the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders–Revised (SCARED-R) (Birmaher et al., 1997), the Children Depression Inventory (CDI) (Kovacs, 1984), the Young Mania Rating Scale (YMRS) (Youngstrom, Danielson, Findling, Gracious, & Calabrese, 2002) and the Disorder Questionnaire (MDQ) (Wagner et al., 2006), to participants and their parents (answering about their child) to assess levels of anxiety, depression and mania, respectively. No differences between groups were observed regarding levels of anxiety, depression or mania (all $ps > .05$; see Table S1).

Table 1. Demographic characteristics of youths at risk for major depression disorder, youths at risk for bipolar disorder and comparison youths.

	AR-MDD youths (n=20)	AR-BD youths (n=21)	Comparison youths (n=25)
Gender (female/male)	11/9	9/12	14/11
Age	14.40 (0.35)	14.05 (0.35)	14.24 (0.32)
Tanner stage	3.90 (0.17)	3.81 (0.17)	3.92 (0.15)
IQ	115 (2.34)	108 (2.28)	112 (2.09)
SES ^a	29.88 (2.22)	34.05 (2.16)	25.64 (1.98)
TBV	1,230,086 (19,845)	1,246,273 (26,466)	1,267,867 (20,153)

Note. Data are presented as means (standard deviation) or number in each group. AR-MDD, at risk for major depression disorder; AR-BD, at risk for bipolar disorder; IQ, Intellectual Quotient; SES, Socio-Economic Status; TBV, Total Brain Volume. ^a Higher score corresponds to lower SES.

Table S1. Clinical characteristics of youths at risk for major depression disorder, youths at risk for bipolar disorder and comparison youths.

	AR-MDD youths (n=20)	AR-BD youths (n=21)	Comparison youths (n=25)
<u>Child current anxiety symptoms</u>			
SCARED-R (child)	19.16 (2.47)	19.68 (2.47)	19.72 (2.15)
SCARED-R (parent) ^a	13.60 (2.23)	9.37 (2.28)	9.36 (1.99)
<u>Child current depression symptoms</u>			
CDI T-score (child)	44.75 (1.42)	45.58 (1.46)	43.36 (1.27)
CDI T-score (parent) ^a	48.10 (1.73)	48.95 (1.73)	45.40 (1.55)
<u>Child current mania symptoms</u>			
YMRS (child)	0.85 (0.35)	1.10 (0.34)	1.04 (0.33)
YMRS (parent) ^a	0.80 (0.31)	0.79 (0.31)	0.74 (0.29)
MDQ (child)	3.16 (0.56)	3.90 (0.54)	3.00 (0.51)
MDQ (parent) ^a	1.00 (0.36)	0.80 (0.36)	0.96 (0.34)

Note. Data are presented as means (standard deviation). AR-MDD, at risk for major depression disorder; AR-BD, at risk for bipolar disorder; SCARED-R, Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders-Revised; CDI, Child Depression Inventory; YMRS, Young Mania Rating Scale; MDQ, Mood Disorder Questionnaire.

^a Parents answering about their child.

4.3.2. MRI procedures and analyses

All scans were performed on a 3 Teslas MRI scanner (Magnetom TRIO Siemens) equipped with a 32-channel head coil. Whole-brain, high-resolution, T1-weighted anatomical images were acquired using an MP-RAGE IPAT 2 sequence (176 1 mm-axial slices, TR = 2300 ms, TE = 2.98 ms, inversion time [TI] = 900 ms, flip angle = 9°, matrix size = 256 x 256 mm, FOV = 256 mm). The two-dimensional DICOM files of each brain were organized into volumetric three-dimensional files using the MRICron software package (McCausland Center for Brain Imaging, Columbia, SC). Participants with data showing artefacts (ghosting, blurring) or anatomical anomalies were discarded from analyses (n=3). Voxel-based morphometry (VBM) was used to provide an unbiased, even-handed, voxel-by-voxel assessment. FreeSurfer, a software program for cortical and subcortical surface-based reconstruction and analysis, was then used to extend findings.

VBM analyses (Ashburner, 2009; Ashburner & Friston, 2000) were performed using SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8>) and MATLAB 7.10.0 (R2009a; MathWorks, Natick, MA, USA). All T1-weighted anatomical images were manually reoriented to place the anterior commissure (AC) at the origin of the three-dimensional Montreal Neurological Institute (MNI) space. The images were then segmented into gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid (Ashburner & Friston, 2005). These segmentations were then inspected for their quality. A diffeomorphic non-linear registration algorithm (diffeomorphic anatomical registration through exponentiated lie algebra toolbox-DARTEL) (Ashburner, 2007) was used to spatially normalize the segmented images and generate a study-specific brain template. The resulting images were then spatially normalized into the MNI space; normalized and warped to an isotropic voxel size of 1.5mm x 1.5mm x 1.5mm; modulated by the Jacobian transformed tissue probability maps (to obtain volume differences rather than concentration differences in gray matter) and then smoothed with an 10-mm full-width half-maximum (FWHM) isotropic Gaussian kernel. Based on our a priori hypotheses, we adopted an independent region-of-interest (ROI) based approach. Anatomical ROIs were defined with the WFU Pick-Atlas toolbox (Maldjian, Laurienti, Kraft, & Burdette, 2003), using the TD Brodmann areas for BA 9, 10, 11, 24, 25, 32, 46 and 47, and automated anatomical labelling

(2002) for the posterior cingulate cortex (PCC), amygdala, hippocampus and striatum (nucleus accumbens, caudate nucleus and putamen). We corrected for multiple comparisons using small-volume correction (SVC) with a Gaussian random field threshold set at $\alpha = 0.05$, and an extent of at least 10 contiguous voxels. Significant peak voxels ($p < 0.05$, FWE-corrected) were then extracted. Coordinates were reported in the Montreal Neurological Institute (MNI) space in millimeters [x, y, z].

VBM volume measurements were then reevaluated and extended using the FreeSurfer independent automatic technique (version 5.1; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). We assessed cortical volumes, thickness and surface area, as well as subcortical volumes (Koolschijn & Crone, 2013; Raznahan et al., 2011; Wierenga, Langen, Oranje, et al., 2014). FreeSurfer, a fully automated surface-based pipeline, was used to process the T1 images into a common stereotactic space, in which volumes, cortical thickness and surface area values could be derived on a participant-by-participant basis (Fischl, 2012). Cortical and sub-cortical segmentation procedure involves the assignment of a neuroanatomical label to each voxel in a MRI volume using voxel intensity, a probabilistic atlas estimated from a manually labeled training set, and Bayesian classification rules (Fischl et al., 2002). This technique was previously shown to be comparable in accuracy to manual tracing (Fischl et al., 2002; Morey et al., 2009). Cortical thickness was automatically quantified within FreeSurfer on a vertex-by-vertex basis by computing the average shortest distance between the white matter boundary and the pial surface (i.e. the cerebral spinal fluid boundary) at each point on the cortex (Fischl & Dale, 2000). Segmentation boundaries were visually inspected by a trained rater and errors due to segmentation miss-classification were reprocessed when necessary. We extracted cortical volumes, thickness and surface areas of the following ROIs (see Figure 1): rostral and caudal anterior cingulate cortex (ACC), isthmus and posterior cingulate cortices (PCC), medial and lateral orbitofrontal cortex (OFC), frontal pole, pars orbitalis, rostral middle frontal, as well as subcortical volumes of the amygdala, hippocampus and striatum (nucleus accumbens, caudate nucleus and putamen).

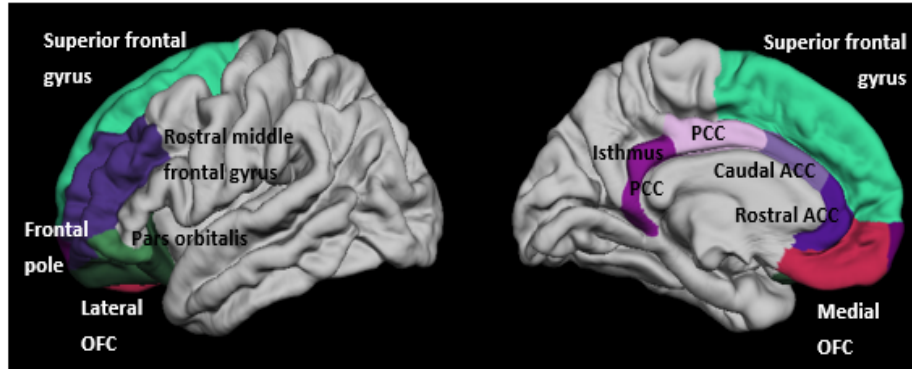


Figure 1. Regions of interest (ROIs) examined in this study.

Note. Cortical surface-based ROIs rendered on the lateral (left) and medial (right) pial surface representations of the left hemisphere on an average brain. OFC = orbitofrontal cortex; ACC = anterior cingulate cortex; PCC = posterior cingulate cortex.

Analyses of Covariance (ANCOVAs) with group (AR-MDD, AR-BD, comparison youths) as the between-subjects factor, and gender, age, SES and TBV as covariates of no interest, were then performed in SPSS v.20 (IBM Corp, Armonk, NY), on the different extracted measures from VBM and FreeSurfer findings. When a significant effect of group emerged, pairwise comparisons were then conducted, with a Bonferroni correction for multiple comparisons.

4.4. Results

VBM analyses revealed only one significant peak voxel in the left dlPFC (BA46) [-58.5, 31.5, 21] ($F_{2,57} = 8.41, p = .05$, FWE-corrected), with increased left dlPFC (BA46) GMV in the AR-BD group, compared to the AR-MDD ($F_{2,63} = 7.6, p = .006$) and comparison ($F_{2,63} = 7.6, p = .002$) groups (see Figure 2 and Table S2).

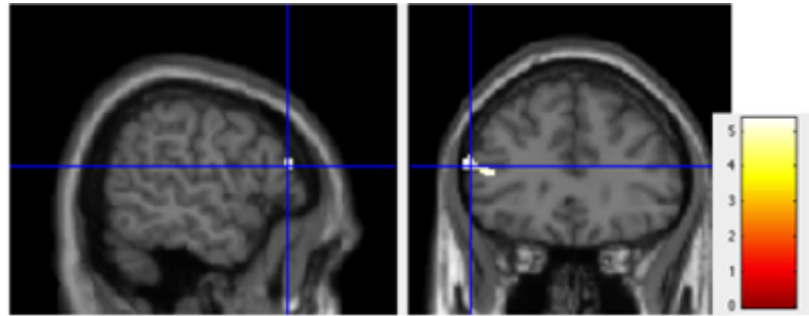


Figure 2. Group differences in the left dorsolateral prefrontal cortex grey matter volume (BA 46) [-58.5, 31.5, 21].

Table S2. Significant gray matter volume and cortical thickness differences between at risk for depression, at risk for bipolar disorder and comparison groups.

	Side	F	<i>p</i>	Pairwise comparisons (<i>p</i> <.05, Bonferroni corrected)		
				AR-MDD vs. C	AR-BD vs. C	AR-BD vs. AR-MDD
dIPFC (BA46) GMV	Left	7.59	.001		AR-BD > C	AR-BD > AR-MDD
Isthmus PCC GMV	Left	3.23	.05			AR-BD > AR-MDD
Medial OFC CT	Left	3.98	.02		AR-BD < C	
Rostral Middle Frontal CT	Left	3.38	.04		AR-BD < C	

Note. All results utilize region of interest (ROI) analysis. Coordinates are in the Montreal Neurological Institute space (MNI). AR-MDD, at risk for major depression disorder; AR-BD, at risk for bipolar disorder; C, comparison youths; GMV, grey matter volume; CT, cortical thickness; dIPFC, dorsolateral Prefrontal Cortex; PCC, Posterior Cingulate Cortex; OFC, Orbito-Frontal Cortex.

With the FreeSurfer data, ANCOVAs revealed greater GMV in the left isthmus PCC ($F_{2, 59} = 3.23, p = .04$; see Figure 3A), in AR-BD youths compared to the AR-MDD group. ANCOVAs also revealed smaller CT in the left medial OFC ($F_{2, 59} = 3.98, p = .04$; see Figure 3B) and left rostral middle frontal gyrus ($F_{2, 59} = 3.38, p = .04$; see Figure 3C) in AR-BD youths relative to comparison youths. SA measurements revealed no significant group effects (all $ps > .05$; see Table S2).

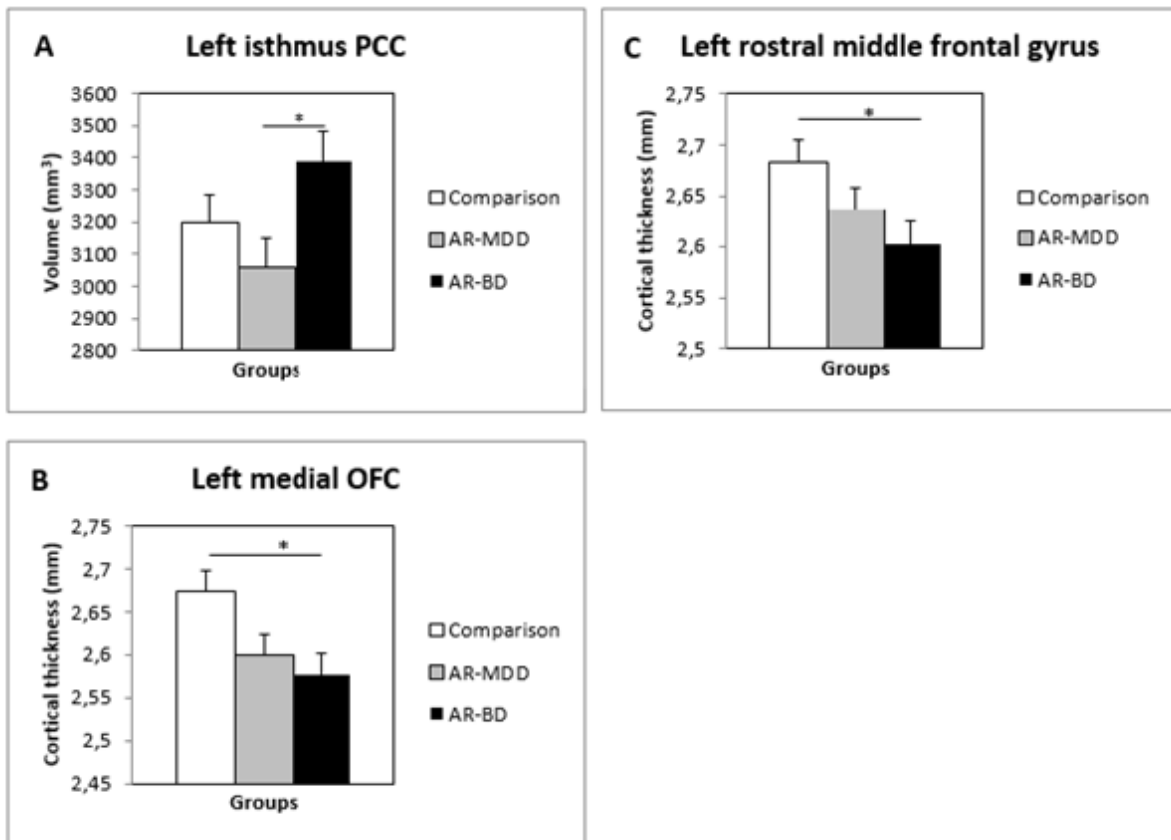


Figure 3. Volume of the left isthmus PCC (panel A) and cortical thickness of the medial OFC (panel B) and rostral middle frontal cortex (panel C), for the three groups.

Note. PCC= posterior cingulate cortex; OFC = orbitofrontal cortex; AR-MDD = at-risk for depression; AR-BD = at-risk for bipolar disorder. * $p < .05$, Bonferroni corrected. Error bars represent standard deviation.

4.5. Discussion

To our knowledge, this is the first study to directly compare GMV, CT and SA between AR-MDD and AR-BD youths, relative to comparison youths. The first key finding of this study was the greater dlPFC volume in AR-BD youths compared to both AR-MDD and comparison youths, and the greater PCC volume of AR-BD youths compared to AR-MDD youths. The second key finding was the smaller rostral middle frontal gyrus and medial OFC thickness in AR-BD youths relative to comparison youths.

According to the literature on at risk youths, we found no GMV or SA differences in the OFC, ACC or PCC in the AR groups relative to comparison youths. However, we did find that the AR-BD group had a greater dlPFC volume (BA46), compared to both the AR-MDD and comparison groups. Generally, no volumetric PFC differences were reported for AR-BD youths (Singh et al., 2008), while youths with BD have shown decreased PFC volumes (Adleman et al., 2012; Lisy et al., 2011), relative to comparison youths. Abnormal functioning of the dlPFC, which is involved in emotional regulation (Konarski et al., 2008), was reported in youths and young adults with or at risk for BD (Roberts et al., 2013; Singh et al., 2013). Thus, the greater dlPFC volume observed in at risk youths may result from neurotrophic compensatory mechanisms that are deployed in an effort to maintain adequate emotional regulation. However, with the emergence of mood disorders, these mechanisms may begin to falter, leading to decreased volume (Ducharme et al., 2013; Hajek et al., 2013). Alternatively, studies have shown that cerebral development normally pursue a course characterized by initial neurogenesis and synaptogenesis, followed by extensive pruning processing throughout adolescence (Lenroot & Giedd, 2006). Thus, the greater dlPFC volume in AR-BD youths may reflect a delayed maturation of the dlPFC, which could arise from inefficient neural pruning (Ducharme et al., 2013; Hajek et al., 2013).

Interestingly, AR-BD youths showed greater PCC volume, but only in comparison to AR-MDD youths. The PCC constitutes one of the core of the default-mode network. This network is highly activated by self-related thoughts and activities, while it is deactivated during cognitively and emotionally demanding tasks (Brewer et al., 2011; Lois, Linke, & Wessa, 2014). In both BD and MDD adults, however, difficulties deactivating the default-mode network during emotional tasks has been reported, which suggest difficulties inhibiting self-

related thoughts while focusing on these tasks (Favre, Polosan, Pichat, Bougerol, & Baciú, 2015; S. Grimm et al., 2009). In the volumetric literature, smaller PCC volume was observed in youths with BD relative to comparison youths (Gogtay et al., 2007), while no PCC volumetric differences were reported in AR-BD youths with high level of manic symptoms (Paillere Martinot et al., 2014). As suggested above, greater PCC volume in AR-BD youths, relative to AR-MDD youths, may thus indicate either compensatory mechanisms or deficient neural pruning. Interestingly, AR-MDD youths had smaller PCC volume relative to comparison youths, although the difference was not significant. Still, this finding may reflect the onset of greater than normal pruning processing in AR-MDD youths, which would be as abnormal as the greater PCC volume observed in AR-BD youths. This is the first study to directly compare structural abnormalities between AR-MDD and AR-BD youths. Since the volume of the PCC appears to distinguish AR-MDD from AR-BD youths, this structure could serve as a neural marker of liability for MDD or BD. Longitudinal follow-up would be useful in tracking the developmental trajectory of the PCC for AR groups.

Regarding CT results, this was the first study to measure CT in youths at risk for BD. Our findings of smaller medial OFC and middle frontal gyrus thickness, relative to comparison youths, corroborate those of a study showing smaller frontal CT in BD relative to comparison adolescents (Janssen et al., 2014). The medial OFC and middle frontal gyrus are involved in the regulation of emotions (Goldin, McRae, Ramel, & Gross, 2008; Phillips, Ladouceur, & Drevets, 2008). In addition, the medial OFC is associated with the process of rewarding stimuli (O'Doherty, Kringelbach, Rolls, Hornak, & Andrews, 2001). Hence, greater than normal pruning processing in these regions in AR-BD youths could underlie abnormal processing and regulation of positive emotions, which are associated with bipolar disorder (Gruber, 2011). These alterations may constitute neural markers of liability for BD and could eventually lead to the emergence of bipolar symptoms and disorder.

In contrast to the middle frontal gyrus thinning findings (which encompasses BA46) from FreeSurfer analyses, we found greater dlPFC (BA46) volume using VBM, in AR-BD youths relative to comparison youths. The use of different methodologies may explain this discrepancy. Moreover, since CT and GMV are not correlated, they may reflect different neural processing (Reynolds et al., 2014). However, this discrepancy could also mirror brain maturation. In fact, CT alterations seem to emerge before alterations in GMV or SA (Kelly et

al., 2013). This could explain why CT reductions are observable before symptomatology appears in AR-BD youths, while larger than normal GMV reductions would appear later, probably with the onset of BD, as reported in the literature.

Surprisingly, we failed to find smaller PFC/OFC, ACC or PCC thickness in AR-MDD youths relative to comparison youths. Few studies have examined CT in adolescents at risk for MDD. Using a high-risk family design, two studies reported reduced thickness in these regions. The first one included both adults and youths in the sample, of which a large proportion had depressive or anxiety disorders (Peterson et al., 2009), which might have tainted results. The second study was performed on children exposed to prenatal maternal depression (Sandman et al., 2015). In line with our findings, however, the only study conducted on asymptomatic adolescents of mothers with recurrent depression since the birth of their children did not find any CT differences (Foland-Ross et al., 2015). Thus, timing of exposure to parental MDD may not affect cerebral development in the same way. Also, the age of youths at testing, which reflects different stages of cerebral development, may explain the different results reported in the literature. However, we should note that, although not significant, ACC thickness tended to be smaller in AR-MDD youths than in comparison youths ($F_{2, 59} = 3.19, p = .09$). Thus, it is possible that greater than normal pruning processing also begins in this region for AR-MDD youths, and this may become more evident in later adolescence.

As hypothesized, we found no differences in striatal or hippocampal volumes in both at risk groups nor volumetric aberrations in the amygdala of AR-BD youths, which is in line with the existing literature. Unexpectedly, we failed to find amygdala differences in AR-MDD youths relative to comparison youths. In fact, previous studies found a greater volume in the amygdala in 10-year old AR-MDD children (Lupien et al., 2011), but also a smaller volume in the amygdala in 11 years old AR-MDD youths (Chai et al., 2015). Interestingly, the amygdala undergoes a particularly sensitive developmental phase between the ages of 9 and 11 (Uematsu et al., 2012), and adverse consequences of parental MDD during that time may lead to an accelerated development of the amygdala (Lupien et al., 2011). Thus, it is possible that, in our study, the adverse consequences of parental MDD did not manifest during the sensitive early developmental phase, which may have preserved amygdala volume. However, adverse consequences might begin to manifest more intensely in later adolescence or early adulthood,

thus possibly affecting still-developing brain regions, such as frontal areas, in AR-MDD youths (Lupien et al., 2009).

We should note several limitations of this study. To begin with, the lack of clinical MDD and BD groups in our cross-sectional study limit our conclusions about neural findings, particularly how we see these as more related to neural markers of risk than of resilience. Secondly, our age range was large (10 to 17 years old). Since adolescence is one of the most important periods of cerebral reorganization, it would have been interesting to verify how age might interact with structural findings, using a greater number of samples to represent all of the different ages through adolescence. Finally, several participants in the AR-BD group also had a parent with past or current MDD, which might have tainted our results.

To conclude, this research suggests that greater dlPFC and PCC volumes, as well as smaller OFC and middle frontal gyrus thickness, may constitute neural markers of liability for BD. Reliable brain markers of liability for MDD, however, were not observed. Longitudinal studies are needed to investigate the predictive value of these neural markers and to examine the developmental trajectory of brain alterations leading to the emergence of mood disorders.

Chapitre 5. Discussion générale

5.1. Résumé des objectifs et résultats

L'objectif principal de cette thèse visait à étudier le lien entre des facteurs de risque de développement de troubles intériorisés et l'anatomie du cerveau chez des adolescents asymptomatiques et ne prenant pas de médication. Ceci dans le but d'identifier des marqueurs neuronaux qui pourraient permettre de prédire si des adolescents à risque sont en voie de développer ou non un trouble intériorisé. À notre connaissance, ces études sont les premières à mesurer autant le volume cortical et sous-cortical, que l'épaisseur et la surface corticale chez des adolescents à risque de développer un trouble intériorisé, mais n'ayant pas de comorbidité psychiatrique et n'étant pas sous médication. Le premier objectif de cette thèse était d'étudier les liens entre, d'une part, l'anatomie du cerveau des émotions et, d'autre part, un facteur de risque commun aux troubles d'anxiété et de l'humeur (l'adversité sous forme de pratiques parentales coercitives). Les différences structurelles en IRM d'adolescents ayant un haut niveau d'adversité et un haut niveau de symptômes d'anxiété chroniques ont été comparées à ceux d'adolescents ayant un seul de ces deux facteurs de risque, et à ceux d'adolescents n'ayant aucun de ces facteurs de risque. Le second objectif était de comparer des adolescents étant à risque parental de développer un trouble d'anxiété (de par la présence d'un trouble d'anxiété chez au moins un des parents biologiques) à des adolescents ayant déjà développé un trouble d'anxiété et à des adolescents n'ayant pas de trouble ni de risque parental d'en développer. Enfin, nous nous sommes intéressés à l'anatomie cérébrale d'adolescents étant à risque parental de développer un trouble de dépression (de par la présence d'un trouble de dépression chez au moins un des parents biologiques), en comparaison à des adolescents ayant un risque parental de développer un trouble bipolaire (de par la présence d'un trouble bipolaire chez au moins un des parents biologiques) et à des adolescents ayant des parents en bonne santé. Dégager un aperçu des fondements neurobiologiques communs et distincts des risques de développer des troubles anxieux et des troubles de l'humeur, dont la prévalence est très élevée dans la population, est essentiel afin d'identifier des marqueurs de risque neuronaux qui pourraient permettre de prédire l'apparition ou la résilience aux symptômes de troubles

intériorisés, et de mettre en place des interventions adaptées dans le but de prévenir les symptômes ou de renforcer la résilience aux symptômes. Mettre en place des interventions à un jeune âge est crucial afin d'être en mesure d'interrompre le développement du trouble avant que celui-ci ne devienne chronique.

Dans la première étude, le vécu chronique de pratiques parentales coercitives durant l'enfance a été mis en relation avec un volume plus petit des régions du CPF latéral et médial, de l'amygdale et du noyau accumbens, par rapport à des adolescents n'en ayant pas vécu. Ces résultats sont indépendants du niveau d'anxiété vécu par le jeune, et sont en accord avec la majorité des résultats rapportés dans la littérature chez les jeunes ayant vécu de l'adversité sévère durant l'enfance, et pour lesquels le niveau d'anxiété n'était pas mesuré. Nous étendons donc les connaissances à de l'adversité non sévère, chez des jeunes n'ayant pas de trouble psychiatrique et ne prenant pas de médication. De manière plus intéressante encore, les adolescents qui avaient un seul des deux facteurs de risque (un haut niveau de pratiques parentales coercitives chroniques et un faible niveau d'anxiété chronique, ou un faible niveau de pratiques parentales coercitives chroniques et un haut niveau d'anxiété chronique) ont démontré une épaisseur corticale du CCA plus grande et un volume de l'amygdale plus petite que les adolescents qui n'avaient aucun des deux facteurs de risque. Ces derniers résultats sont particulièrement intéressants et laissent penser que ces deux facteurs de risque seraient liés à des différences cérébrales similaires lorsqu'ils sont présentés chacun isolément, alors qu'aucune différence significative n'a été observée lorsque les deux facteurs de risque sont présents (de l'adversité et des symptômes d'anxiété élevés) de manière chronique durant l'enfance.

Dans la deuxième étude, les troubles anxieux et le risque parental d'en développer, en comparaison à des jeunes témoins, ont été mis en lien avec des différences significatives concernant les niveaux de sévérité des symptômes d'anxiété présents, ainsi que dans l'anatomie du CCA, du CPF dorsolatéral, de l'hippocampe et de l'amygdale. Les symptômes d'anxiété étaient significativement plus élevés dans les groupes ayant un trouble d'anxiété ou étant à risque parental d'en développer un. L'épaisseur corticale du CCA et de l'insula était plus petite, tandis que la surface du CPF dorsolatéral et le volume de l'hippocampe postérieur

étaient plus grands chez les adolescents qui avaient un trouble d'anxiété et les adolescents qui étaient à risque parental d'en développer un, en comparaison au groupe témoin. En revanche, le volume de l'amygdale était significativement plus petit uniquement dans le groupe d'adolescents anxieux, en comparaison aux jeunes témoins. Bien que non significatif, le volume de l'amygdale était également plus petit dans le groupe d'adolescents étant à risque parental de développer un trouble d'anxiété, en comparaison au groupe témoin. Ces résultats semblent indiquer que les jeunes à risque parental de développer un trouble d'anxiété se situent sur un continuum vers l'anxiété. En effet, les jeunes à risque présentaient des symptômes d'anxiété, ainsi que des différences anatomiques similaires, mais moins marqués que ceux observés chez les jeunes ayant un trouble anxieux.

Enfin, dans la troisième étude, le risque parental de développer un trouble bipolaire, en comparaison à des jeunes témoins, a été mis en lien avec un volume du CPF dorsolatéral significativement plus grand, alors que l'épaisseur corticale de cette structure était significativement plus petite; et une épaisseur corticale du COF significativement plus petite. Aucune différence significative n'est apparue entre les jeunes étant à risque parental de développer un trouble de dépression et les jeunes témoins. Cependant, nous avons pu observer une tendance pour une épaisseur corticale du CCA rostral plus petite chez les jeunes à risque parental de développer un trouble de dépression, en comparaison aux jeunes témoins. Enfin, les jeunes à risque parental de développer un trouble bipolaire ont présenté un plus grand volume du cortex cingulaire postérieur que les jeunes à risque parental de développer un trouble de dépression. Ces résultats laissent penser que le risque parental de trouble bipolaire a une plus grande influence que le risque parental de trouble de dépression, et que le cortex cingulaire postérieur pourrait être une structure clé pour la différenciation du risque de chacun de ces deux troubles.

Dans ce dernier chapitre, nous résumerons et discuterons les résultats principaux des études présentées (chapitres 2 à 4). Finalement, les implications, les limites et des recommandations pour les études futures seront abordées.

5.2. Discussion des résultats

5.2.1. Hypothèses concernant le développement cérébral

5.2.1.1. Le cerveau des jeunes : des structures cérébrales à cycle développemental variable

La grande hétérogénéité des résultats observés chez les jeunes dans les études rapportées dans l'introduction peut aussi être due à l'âge auquel le jeune est testé, et la période développementale durant laquelle le stress, l'anxiété ou la dépression a eu lieu (Lupien et al., 2009; Tottenham & Sheridan, 2010). En effet, le développement cérébral normal ne se déroule pas à la même vitesse et de la même manière dans toutes les structures durant l'enfance et l'adolescence. Les différentes régions cérébrales présentent en effet des trajectoires développementales distinctes.

Dans plusieurs études, le volume et l'épaisseur corticale des régions préfrontales semblent se développer en U-inversé, avec un pic entre 8 et 12 ans, suivi d'une intense diminution durant l'adolescence, jusqu'au début de l'âge adulte (Mills et al., 2014; Shaw et al., 2008; Tanaka, Matsui, Uematsu, Noguchi, & Miyawaki, 2012) (voir Figure 1). Cependant, de récentes études longitudinales chez des jeunes entre 5 et 30 ans rapportent que le volume et l'épaisseur corticale suivent une diminution linéaire dans le temps, alors que la surface corticale ne varierait pas à ces âges-là (Ducharme et al., 2015, 2016; Koolschijn & Crone, 2013). Dans tous les cas, les structures frontales d'intérêt dans cette thèse semblent diminuer intensément en volume et en épaisseur corticale durant l'adolescence et la préadolescence.

Les volumes de l'amygdale et de l'hippocampe augmentent très rapidement dans les premiers mois de vie. S'en suit une augmentation moindre durant l'adolescence, jusqu'à un pic survenant entre 9 et 20 ans (dépendamment des études), puis une diminution qui apparaît généralement après la puberté (voir Figure 1) (Goddings et al., 2014; Hu et al., 2013; Koolschijn & Crone, 2013; Mills et al., 2014; Scherf, Behrmann, & Dahl, 2012; Taki et al., 2013; Uematsu et al., 2012; Wierenga, Langen, Oranje, et al., 2014).

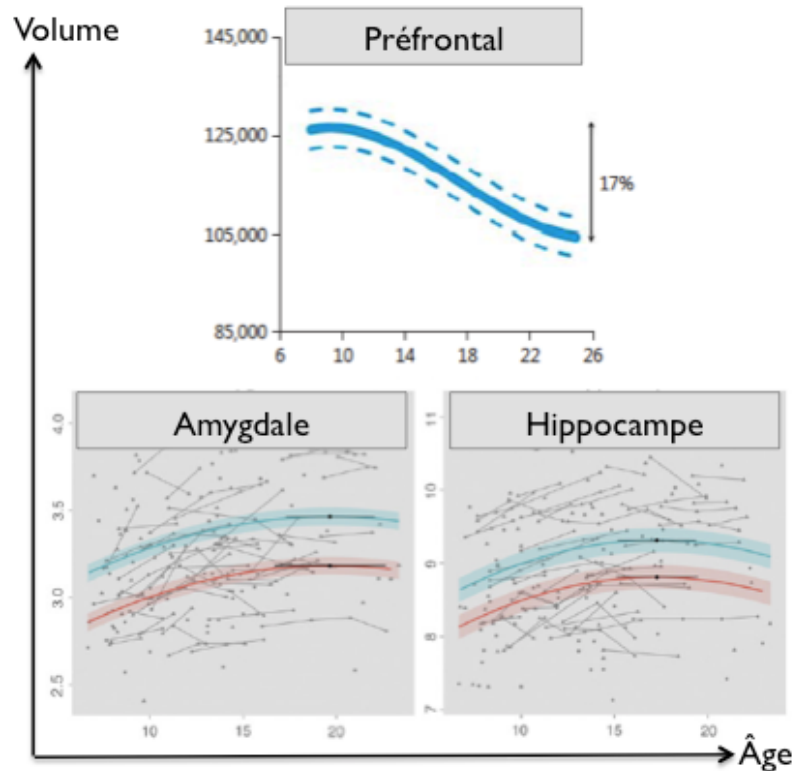


Figure 1. Développement normal du volume du cortex préfrontal, de l'amygdale et de l'hippocampe entre 6 et 25 ans. Adapté de Mills et al. (2014) et Wierenga et al. (2014).

Les périodes durant lesquelles les structures se développent le plus sont des périodes de plus grande vulnérabilité à l'environnement, qui sont donc propres à chaque structure (Lupien et al., 2009). Les régions préfrontales sont alors plus sensibles durant l'adolescence, alors que l'amygdale et l'hippocampe présentent une période de vulnérabilité tôt dans la vie (Lupien et al., 2009; Tottenham & Sheridan, 2010), et une autre à l'adolescence, lorsque l'augmentation du volume prend fin et que l'élagage commence (Andersen & Teicher, 2008; Pechtel, Lyons-Ruth, Anderson, & Teicher, 2014). L'exposition à un stress, à de l'anxiété ou de la dépression durant ces périodes sensibles, spécifiques à chaque structure, peut donc modifier l'architecture de cette structure en particulier. Ceci peut refléter des interactions spécifiques à l'âge entre le stress vécu et l'anatomie des structures cérébrales, et pointe l'importance de l'âge de la personne lors de l'étude, et de l'âge et de la période développementale durant laquelle le stress ou le trouble a eu lieu.

5.2.1.2. Le volume de l'amygdale et de l'hippocampe

Tottenham et al. (2010) ont proposé que l'exposition à un stress à un jeune âge provoque une augmentation du volume de l'amygdale, suivie par une atrophie ou une mort cellulaire plus importante que la normale à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Une étude longitudinale chez 120 jeunes ayant entre 13 et 16 ans rapporte que les comportements maternels négatifs, en comparaison aux comportements maternels positifs, sont associés à une accélération de l'augmentation du volume de l'amygdale entre 13 et 16 ans (Whittle et al., 2014). Une autre étude longitudinale s'est intéressée à 117 jeunes ayant entre 13 et 16 ans, qui avaient vécu de la maltraitance et qui avaient développé ou non un trouble psychiatrique. Cette étude rapporte un développement accéléré du volume de l'amygdale chez les jeunes qui ont vécu de la maltraitance et qui ont développé une psychopathologie, en comparaison à ceux qui n'en ont pas développé (Whittle et al., 2013). Le vécu de stress, de pratiques parentales négatives, ainsi que le développement de psychopathologie chez des jeunes à risque, semblent donc être associés à une accélération du développement normal du volume de l'amygdale à l'adolescence, potentiellement suivie par une diminution du volume plus importante ou plus rapide que la normale, avec la durée d'exposition au stress, aux symptômes ou aux troubles (Callaghan & Tottenham, 2016; Tottenham & Sheridan, 2010). Cette accélération dans le temps ne prédit pas un volume plus gros ou plus petit à un moment précis durant l'adolescence, mais laisse penser que le volume de l'amygdale pourrait augmenter avec le stress ou les symptômes vécus à un jeune âge et être suivi par la mise en place de processus d'élagage plus précoces que lors du développement normal, lorsque le stress ou les symptômes sont vécus de manière chronique.

Comme les pratiques parentales coercitives et l'anxiété vécues par les adolescents dans la première étude de cette thèse sont chroniques et présentes depuis un très jeune âge, le volume plus petit de l'amygdale chez les adolescents ayant vécu des pratiques parentales coercitives et chez les adolescents ayant vécu des niveaux élevés d'anxiété durant l'enfance, pourrait être expliqué par une atrophie plus importante que la normale à l'adolescence, du fait du vécu chronique de stress et de symptômes d'anxiété durant les périodes de vulnérabilité de cette structure.

Dans la deuxième étude, le volume de l'amygdale était aussi plus petit chez les adolescents anxieux et tendait à être plus petit chez les adolescents à risque parental, en comparaison au groupe témoins. Ce résultat laisse penser que la diminution du volume de l'amygdale n'est pas encore assez importante dans le groupe à risque, par rapport au groupe d'adolescents anxieux, pour qu'un trouble émerge. D'autre part, le volume de l'amygdale était associé positivement aux symptômes anxieux et dépressifs actuels dans le groupe témoin. Il semble donc que les symptômes soient liés à l'augmentation du volume de l'amygdale lors du début d'un stress ou de symptômes vécus, ce qui appuie et étend la théorie de Tottenham et al. (2010). En effet, ces auteurs postulaient que seuls les stress vécus à un jeune âge seraient liés à l'augmentation du volume de l'amygdale. Or, nous trouvons une augmentation du volume de cette structure avec les symptômes d'anxiété actuels chez des adolescents n'ayant pas de risque parental de développer un trouble intériorisé. De plus, des études chez des adultes vivant leur premier épisode de dépression montrent un volume plus gros de l'amygdale, en comparaison à des adultes n'ayant pas de trouble et/ou ayant un trouble chronique (Eijndhoven et al., 2009; Frodl et al., 2002; Frodl et al., 2003; Lange & Irle, 2004; Godehard Weniger et al., 2006). Ces dernières études laissent penser que le stress, les symptômes et l'apparition d'un trouble seraient liés à une augmentation du volume de cette structure, quel que soit l'âge auquel cela apparaît, et qu'avec la durée d'exposition et la chronicité, le volume de cette structure diminuerait progressivement. Bien sûr, il se pourrait aussi que l'amygdale soit plus grosse uniquement chez les individus n'ayant pas vécu de stress chronique durant la petite enfance, ou que cette augmentation soit liée à la médication souvent présente dans les études chez les adultes. Malheureusement, les études sur les troubles intériorisés mesurent rarement la présence ou non de stress ou de symptômes vécus durant l'enfance. Nous ne l'avons pas mesuré non plus dans nos études sur le risque parental. Les études futures devraient prendre en compte ces facteurs dans l'interprétation de leurs résultats.

Dans la troisième étude, le volume de l'amygdale n'était pas significativement différent entre les groupes. Cependant, nous avons observé, comme chez les adolescents à risque parental d'anxiété, une tendance pour une amygdale plus petite dans le groupe d'adolescents à risque de trouble bipolaire, mais pas chez les adolescents à risque de dépression, en comparaison au groupe témoin. Une étude chez des adolescents ayant un

trouble bipolaire a rapporté une diminution du volume de l'amygdale et une augmentation de son activité face au traitement de stimuli émotionnels, en comparaison à des jeunes n'ayant pas de trouble (Kalmar et al., 2009). Cette étude supporte une association inverse entre le volume et la réponse de l'amygdale lors du traitement émotionnel chez des adolescents ayant un trouble bipolaire, et appuie que la diminution du volume de l'amygdale à l'adolescence soit un marqueur neuronal du risque de développer un trouble intériorisé, associé à une augmentation de son activité.

Il semble donc qu'une amygdale plus petite à l'adolescence soit un marqueur neuronal du trouble d'anxiété et du risque de développer un trouble intériorisé. Bien que nous ne connaissons pas, dans les deux dernières études, la période développementale d'exposition au parent anxieux, dépressif ou bipolaire, l'absence de différence significative pour le volume de l'amygdale laisse supposer que les jeunes à risque n'ont peut-être pas été exposés durant la petite enfance. Cependant, ils présentent quand même une tendance pour une diminution du volume de l'amygdale, qui pourrait devenir significative avec le temps et la chronicité des symptômes ou l'apparition du trouble.

Whittle et al. (2013), dans leur étude longitudinale chez 117 jeunes ayant entre 13 et 16 ans, qui avaient vécu de la maltraitance et qui avaient développé ou non un trouble psychiatrique, ont également étudié le développement de l'hippocampe entre ces deux âges. Ces auteurs rapportent un développement ralenti du volume de l'hippocampe chez les jeunes qui ont vécu de la maltraitance et qui ont développé une psychopathologie, en comparaison à ceux qui n'en ont pas développé. Ce ralentissement pourrait potentiellement mener à une diminution du volume qui apparaîtrait plus tard que durant le développement normal. Notre résultat d'un hippocampe postérieur plus gros chez les adolescents ayant un trouble d'anxiété, et chez ceux étant à risque d'en développer un pourrait donc être le résultat d'un délai dans la diminution normale de son volume, et représenter un marqueur neuronal du trouble anxieux et du risque d'en développer un chez les adolescents. Étant donnée l'implication de l'hippocampe dans la régulation émotionnelle (Duval et al., 2015), un volume plus important de cette structure pourrait traduire une tentative de réguler les expériences émotionnelles négatives. Cependant, aucune étude à ce jour n'avait trouvé une augmentation du volume de

l'hippocampe en lien avec les troubles intériorisés ou les facteurs de risque pour ces troubles. Au contraire, la plupart des études portant sur les troubles d'anxiété ou le risque d'en développer rapportent une diminution ou une absence de différence pour cette structure. Ce résultat est donc très surprenant, et devrait être répliqué avant de pouvoir l'interpréter.

5.2.1.3. *L'épaisseur corticale des structures préfrontales*

Les structures préfrontales/orbitofrontales médiales (incluant le CCA rostral) et le cortex préfrontal dorsolatéral sont impliquées dans la régulation des émotions. Le développement normal de l'épaisseur corticale de ces structures démontre une diminution marquée à l'adolescence, jusqu'à l'âge adulte. De récentes études développementales proposent qu'une diminution ralentie de l'épaisseur corticale de ces structures durant l'adolescence soit associée à un moins bon fonctionnement cognitif et émotionnel, rendant ainsi l'adolescence une période de vulnérabilité aux événements négatifs de l'environnement (Ducharme et al., 2013).

Par exemple, dans une étude longitudinale effectuée chez 120 adolescents en bonne santé, les comportements maternels négatifs, en comparaison aux comportements maternels positifs, ont été associés à une diminution moins importante de l'épaisseur corticale du CCA et du COF entre 13 et 16 ans (Whittle et al., 2014). Dans une autre étude longitudinale chez des jeunes en bonne santé, un niveau élevé de symptômes d'anxiété et de dépression, en comparaison à un niveau faible, a été associé à un développement altéré de l'épaisseur corticale du CPF ventromédial. En effet, ces symptômes étaient associés à une épaisseur corticale qui diminue avant 9 ans (reflétant un développement ralenti) et à une épaisseur corticale qui augmente entre 15 et 22 ans (reflétant un ralentissement du processus normal de diminution) (Ducharme et al., 2013). Le développement de l'épaisseur corticale des régions du CPF semble donc être ralenti par les symptômes ou le stress vécu chez des jeunes en bonne santé. Ce ralentissement, c'est à dire l'épaisseur corticale plus importante durant l'adolescence, pourrait être un facteur de risque au développement de troubles intériorisés, mais aussi un mécanisme de protection. En effet, Ducharme et al. (2013) postulent que l'épaisseur corticale plus grande des régions du CPF médial à l'adolescence, en lien avec les symptômes ou le stress vécu, permettrait un mécanisme de compensation par lequel le CPF

pourrait réguler les expériences émotionnelles négatives et potentiellement le système limbique sous-cortical trop actif. Ainsi, cette compensation pourrait prévenir, pour un temps, l'apparition de symptômes ou de troubles intériorisés à l'adolescence. Dans ce contexte, l'absence de ce mécanisme de compensation (c'est à dire une épaisseur corticale plus petite ou une absence de différence) chez les adolescents et les jeunes adultes serait un facteur de risque au développement de troubles intériorisés.

Cette hypothèse permettrait d'expliquer l'ensemble de nos résultats. En effet, l'épaisseur corticale plus grande chez les adolescents ayant vécu chroniquement des pratiques parentales coercitives mais ayant un faible niveau chronique d'anxiété, ainsi que chez les adolescents ayant vécu un niveau chronique élevé d'anxiété mais pas de pratiques parentales coercitives (étude 1), pourraient refléter la présence d'un mécanisme de compensation permettant de mieux réguler les émotions afin d'éviter le développement d'un trouble intériorisé. L'association positive entre les symptômes actuels d'anxiété et de dépression et l'augmentation de l'épaisseur corticale du CCA chez les groupes de comparaison (études 1 et 2) appuient également l'hypothèse de la présence potentielle d'un mécanisme de compensation favorisant la régulation des émotions dans ces groupes. L'absence de différence chez les adolescents ayant vécu chroniquement les deux facteurs de risque (étude 1) traduirait l'absence de ce mécanisme de compensation, et donc un risque plus important de développer un trouble intériorisé. Cette dernière observation est appuyée par la relation négative entre les symptômes actuels d'anxiété et de dépression et la diminution de l'épaisseur corticale du CCA chez ces adolescents.

Enfin, l'épaisseur corticale plus petite de plusieurs régions du CPF chez les adolescents à risque parental de développer un trouble intériorisé (études 2 et 3) reflèterait la présence du marqueur cérébral du risque de développer un trouble intériorisé chez ces jeunes. En effet, les adolescents à risque parental de développer un trouble d'anxiété présentaient une épaisseur corticale du CCA plus petite, tout comme les adolescents ayant un trouble d'anxiété (étude 2). De plus, les adolescents à risque parental de développer un trouble d'anxiété présentaient une relation négative entre l'épaisseur corticale du CCA et les symptômes actuels d'anxiété et de dépression. Les adolescents à risque de développer un trouble bipolaire présentaient une épaisseur corticale du COF médial et du CPF dorsolatéral plus petite (étude 3). Les

adolescents à risque de développer un trouble de dépression présentaient une tendance pour une épaisseur corticale du CCA plus petite, bien que ce résultat n'était pas significatif (étude 3). Dans la littérature, plusieurs études rapportaient une épaisseur corticale plus grande chez certains adolescents ayant déjà un trouble anxieux ou dépressif. Ces résultats pourraient refléter la prise de médication des participants dans ces études. Dans cette thèse, le risque de développer un trouble intériorisé, ainsi que la présence d'un trouble anxieux, sont clairement associés à une épaisseur corticale plus petite des régions préfrontales impliquées dans la régulation des émotions à l'adolescence. Au contraire, les adolescents qui avaient vécu un seul facteur de risque (des pratiques parentales coercitives ou des symptômes d'anxiété chroniques) semblent présenter un mécanisme de compensation, c'est-à-dire une épaisseur corticale plus importante que le groupe témoin. Seul le suivi de ces jeunes dans les prochaines années pourrait confirmer cette hypothèse développementale.

5.2.2. Les différentes composantes neuroanatomiques

En accord avec la littérature chez les jeunes ayant un trouble intériorisé ou étant à risque d'en développer un, nous ne trouvons généralement pas de différences significatives concernant le volume et l'épaisseur corticale des régions préfrontales médiales (voir introduction). Cependant, et de manière surprenante, quelques résultats concernant le volume et la surface corticale semblent être contradictoires avec ce que nous avons observé pour l'épaisseur corticale. En effet, chez les adolescents ayant un trouble d'anxiété, nous observons une surface corticale du CPF dorsolatéral plus importante que chez les témoins, alors que l'épaisseur corticale du CPF médial était plus petite. Chez les adolescents à risque parental de trouble bipolaire, nous avons observé un volume du CPF dorsolatéral plus important que chez les adolescents témoins et à risque parental de trouble dépressif, alors que l'épaisseur corticale de cette même structure était plus petite dans ce groupe, en comparaison aux témoins.

Ces résultats apparemment contradictoires peuvent refléter l'organisation cérébrale. En effet, comme le volume de matière grise est le produit de l'épaisseur et de la surface corticale, ces deux dernières composantes peuvent être des mesures plus sensibles que le volume lorsque l'on s'intéresse à l'anatomie cérébrale (Winkler et al., 2010). Une hypothèse de développement cortical (*the radial unit hypothesis*) suggère que l'épaisseur et la surface

corticale sont deux mesures indépendantes d'un point de vue génétique et phénotypique, et dépendent de mécanismes cellulaires distincts (Panizzon et al., 2009; Rakic, 2000; Winkler et al., 2010). De plus, les différences d'épaisseur corticale semblent émerger plus tôt que celles de surface corticale (Kelly et al., 2013), et les différences de volume semblent davantage reliées aux différences observées pour la surface corticale que pour l'épaisseur corticale (Kelly et al., 2013; Panizzon et al., 2009; Winkler et al., 2010). Il n'est donc pas surprenant d'observer des différences similaires pour le volume et la surface corticale, alors que les mesures d'épaisseur corticale semblent montrer l'inverse. Comme l'épaisseur corticale semble être altérée plus tôt que les deux autres composantes de l'anatomie cérébrale, il est probable que le volume et la surface corticale diminuent plus tard, potentiellement lorsque le trouble apparaît ou devient chronique (Hajek et al., 2013). Ces résultats appuient l'importance d'étudier les différentes composantes de l'anatomie cérébrale (c.-à-d. non seulement le volume, mais aussi l'épaisseur et la surface corticale) lorsque nous nous intéressons au développement normal et pathologique du cerveau. Alternativement, et de manière non contradictoire avec l'hypothèse qui vient d'être proposée, ce volume ou cette surface corticale plus grand(e) pourrait, comme pour l'augmentation de l'épaisseur corticale observée dans l'étude 1, représenter un retard de maturation et/ou un mécanisme compensatoire afin d'essayer de moduler et réguler les émotions et l'attention de manière plus efficace (Hajek et al., 2013). Encore une fois, seul le suivi de ces jeunes de manière longitudinale pourrait permettre de répondre à cette hypothèse.

L'insula a été impliquée dans la vigilance lors de menaces imprévisibles et dans la prédisposition ou la sensibilité à l'anxiété (Duval et al., 2015). Dans cette thèse, nous trouvons une épaisseur corticale plus petite chez les adolescents ayant un trouble d'anxiété, et chez ceux étant à risque parental d'anxiété (étude 2). L'épaisseur corticale de l'insula n'avait jamais été étudiée en lien avec les troubles d'anxiété ou le risque d'en développer. Cependant, une augmentation de son volume était rapporté chez des jeunes ayant un trouble d'anxiété (Mueller et al., 2013). Cette augmentation n'est pas incompatible avec les résultats que nous obtenons, puisque le volume de l'insula semble aussi plus grand chez les adolescents à risque et ceux ayant un trouble anxieux dans cette thèse, même si ces derniers résultats ne sont pas

significatifs. Ces résultats soulignent encore une fois l'importance d'étudier les différentes composantes de l'anatomie cérébrale (i.e. non seulement le volume, mais aussi l'épaisseur et la surface corticale) lorsque nous nous intéressons au développement normal et pathologique du cerveau. L'absence de différence dans les autres groupes étudiés dans cette thèse (études 1 et 3) laisse penser que l'épaisseur corticale plus petite de cette structure à l'adolescence pourrait représenter un marqueur cérébral spécifique des troubles d'anxiété et du risque parental d'en développer. Par contre, elle ne représenterait pas un marqueur neuronal du vécu de pratiques parentales coercitives ou de symptômes d'anxiété chroniques durant l'enfance, ni du risque parental de dépression ou de trouble bipolaire. Il semblerait donc que des atteintes de cette structure soient liées à la transmission génétique des troubles d'anxiété spécifiquement, plus qu'à l'environnement, puisque les adolescents ayant vécu des pratiques parentales coercitives ne démontrent pas de différence significative concernant l'anatomie de l'insula.

5.2.3. Les jeunes à risque parental de troubles de l'humeur

L'absence de résultats significatifs pour le groupe de jeunes à risque parental de développer un trouble de dépression est surprenante. En effet, nous nous attendions à des différences similaires à celles observées dans le groupe de jeunes à risque parental de développer un trouble d'anxiété. Cependant, plusieurs facteurs pourraient expliquer cette absence de différence. Tout d'abord, l'absence de groupes de comparaison ayant un trouble de dépression et un trouble bipolaire peut avoir limité les résultats obtenus dans cette étude. D'autre part, les jeunes de l'étude 3 ne présentaient pas de différences significatives au niveau des symptômes présents d'anxiété, de dépression et de manie. Cette absence de différence pourrait refléter un risque moins élevé de développer un trouble dans l'immédiat. L'âge d'apparition des troubles de l'humeur étant généralement plus tardif que celui des troubles d'anxiété, il se pourrait que les différences au niveau des symptômes et de l'anatomie cérébrale ne se manifestent que plus tard dans le développement. Alternativement, il se pourrait que beaucoup des différences rapportées dans la littérature soient attribuables à la présence comorbide de troubles ou de symptômes d'anxiété chez les jeunes ayant un trouble de dépression ou étant à risque parental d'en développer (Jaworska et al., 2016). D'autre part, le trouble de dépression semble moins héritable que le trouble d'anxiété ou le trouble

bipolaire, ce qui pourrait également expliquer peut-être l'absence de résultats significatifs dans ce groupe (Merikangas & Low, 2004; Preisig et al., 2016; Smoller & Finn, 2003; Caroline Vandeleur et al., 2012).

Un volume du cortex cingulaire postérieur plus grand a cependant été observé chez les jeunes à risque parental de développer un trouble bipolaire en comparaison aux jeunes à risque parental de développer un trouble de dépression dans cette étude. Bien que le cortex cingulaire postérieur ne soit pas impliqué directement dans le traitement émotionnel, de nombreuses études mettent en avant un fonctionnement atypique de cette structure dans les troubles intériorisés, et particulièrement dans les troubles de l'humeur. En effet, cette structure fait partie du « *default mode network* », qui est activé par les pensées et les activités centrées sur soi-même, alors qu'il semble désactivé lors de tâches cognitives ou émotionnelles (Brewer et al., 2011; Lois et al., 2014). Autant dans les troubles dépressif que bipolaire, cette désactivation ne semble pas présente, ou être moindre que chez des personnes n'ayant pas de trouble (Favre et al., 2015; Simone Grimm et al., 2008). Très peu d'études neuroanatomiques se sont intéressées à cette structure dans les troubles intériorisés ou le risque pour ces troubles. Le résultat d'une différence significative entre les adolescents ayant un risque parental pour les troubles bipolaires et les adolescents ayant un risque parental pour les troubles dépressifs dans cette étude suggère que le cortex cingulaire postérieur devrait être plus étudié, puisqu'il pourrait nous permettre de différencier le risque pour les deux troubles au niveau neuroanatomique.

5.3. Limites et perspectives futures

5.3.1. Sélection des participants et mesures effectuées

Étude 1 : Pratiques parentales et anxiété chroniques. Dans la première étude, les participants ont été recrutés sur la base d'un niveau faible ou élevé de pratiques parentales coercitives et de symptômes d'anxiété, mesurés tous deux de manière longitudinale depuis que l'enfant avait 30 mois. Cependant, ces deux mesures provenaient des questionnaires remplis par le parent lui-même tout au long du développement de l'enfant. Notre mesure de pratiques parentales

pourrait donc sous-estimer le réel niveau de pratiques parentales coercitives, afin d'éviter le jugement et de répondre à la désirabilité sociale (Boivin et al., 2005). Bien que d'autres mesures d'adversité ou de pratiques parentales aient été utilisées dans la littérature, par exemple des mesures autorapportées par le jeune (Edmiston et al., 2011), il ne semble pourtant pas y avoir de standard quant à la manière de mesurer l'adversité de manière complètement fiable. De plus, certaines études supportent la fiabilité de la mesure rapportée par la mère (Windham et al., 2004), et les trajectoires observées dans notre échantillon correspondent aux trajectoires de pratiques parentales observées dans un autre échantillon (Lansford et al., 2009). Afin de minimiser le biais de désirabilité sociale, les questions sur les pratiques parentales étaient distribuées dans un questionnaire plus long mesurant aussi bien des pratiques parentales positives que négatives (voir Annexe 1), et le questionnaire était remis au parent dans une enveloppe fermée. D'autre part, seuls les participants qui avaient un niveau stable dans le temps ont été recrutés, ce qui peut laisser supposer que même si les pratiques parentales coercitives étaient sous-estimées en général, ceux qui ont rapporté plus de pratiques parentales coercitives devaient effectivement avoir un niveau plus élevé que ceux qui en ont rapporté moins. Comme les mesures autorapportées d'adversité semblent fiables et sensibles à un niveau d'adversité qui n'atteint pas un seuil clinique (Bernstein et al., 2003), et que la perception du jeune face à l'adversité peut être particulièrement pertinente dans le développement psychologique et neuropsychologique du jeune (Browne & Winkelman, 2007), il aurait pu être intéressant de rajouter une mesure autorapportée des pratiques parentales dans cette étude. Cependant, cette mesure n'aurait pas été longitudinale, et nous n'aurions pas pu étudier le lien avec le niveau chronique de pratiques parentales coercitives.

De la même manière, les symptômes d'anxiété de l'enfant étaient rapportés par les parents tout au long du développement de l'enfant. Comme pour les pratiques parentales, ces scores étaient constants dans le temps, ce qui diminue le risque que les liens observés avec le niveau chronique d'anxiété soient dûs à une autre variable. De plus, afin de nous assurer que les niveaux d'anxiété des différents groupes étaient toujours les mêmes au moment d'entamer l'étude, nous avons revérifié ces derniers à l'aide de nouveaux outils. En effet, le K-SADS, ainsi que des questionnaires d'anxiété dont les propriétés psychométriques ont été validés (le SCARED-R et le STAI-C) ont été administrés aux jeunes et aux parents à propos du jeune.

Les scores du SCARED-R autorapporté par le jeune ont montré une différence significative entre les jeunes appartenant aux groupes avec un haut niveau d'anxiété chronique et les jeunes appartenant aux groupes ayant un faible niveau d'anxiété chronique, ce qui laisse penser que la mesure chronique d'anxiété représentait un réel niveau d'anxiété. D'autre part, la présence ou non d'un trouble intériorisé chez les parents n'a pas été mesurée dans cette étude. Cette mesure aurait pu permettre de mieux distinguer les effets liés aux pratiques parentales des effets liés à la présence du trouble chez le parent. Les études futures devraient mesurer autant l'adversité, les symptômes intériorisés, que l'historique familial.

Études 2 et 3 : Caractéristiques des parents et des adolescents. Dans les deux études sur le risque parental, nous avons voulu recruter des jeunes et des parents qui ne présentaient pas d'autres troubles psychiatriques que les troubles d'anxiété, de dépression ou bipolaire auxquels nous nous intéressions. Cependant, un trouble intériorisé ne se manifeste que rarement seul, et souvent, les personnes qui souffrent d'un trouble en développent un autre. Dans ce contexte, nous avons inclus des parents qui avaient eu un trouble dépressif non récurrent dans le passé dans l'étude 2; des parents qui avaient un trouble anxieux dans l'étude 3; et certains des parents présentaient également des troubles d'abus de substance/alcool dans les deux études. D'autre part, dans l'étude 3, chez plusieurs des jeunes ayant un parent avec un trouble bipolaire, l'autre parent présentait un trouble de dépression majeur. Nous n'avons pas exclu ces jeunes du fait de la prédominance génétique de la transmission du trouble bipolaire par rapport au trouble dépressif. Cependant, il se peut qu'il y ait plus de résultats significatifs dans ce groupe du fait qu'un certain nombre de participants présentaient un double risque parental.

De plus, toujours dans l'étude 3, un des jeunes présentait un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité. Les analyses ont cependant été réalisées avec et sans ce participant, et les résultats ne changeaient pas. De plus, l'étendue d'âges des participants était grande dans ces études (9 à 17 ans). Bien que les analyses cérébrales aient été contrôlées pour l'âge, il se pourrait que certains résultats aient été masqués par des différences développementales interindividuelles. Enfin, dans l'étude 3, l'absence de groupes de jeunes ayant un trouble dépressif ou bipolaire limite la capacité à évaluer les ressemblances ou

différences entre des jeunes à risque et des jeunes ayant le trouble. Des études futures devraient inclure des groupes cliniques dans leurs études portant sur le risque de développer un trouble de l'humeur. D'autre part, les pratiques parentales n'ont pas été mesurées dans ces études. Cette mesure aurait pu permettre de mieux distinguer les effets liés aux pratiques parentales des effets liés à la présence du trouble chez le parent. Des études futures devraient mesurer autant l'adversité, les symptômes intériorisés, que l'historique familial. De plus, la période développementale durant laquelle le jeune a été exposé à un parent ayant un trouble intériorisé n'a pas été mesurée. Comme la vulnérabilité au stress n'est pas la même selon l'âge auquel l'enfant est exposé, il aurait été intéressant de contrôler pour cette variable. Cependant, il est déjà difficile de recruter des familles dont le parent présente un trouble intériorisé, et ce contrôle aurait largement limité l'étude. Des études futures pourraient essayer de contrôler ce facteur.

Enfin, certaines données suggèrent que le stress vécu durant l'enfance pourrait conférer un plus grand risque pour le développement de symptômes internalisés chez les femmes que chez les hommes (par exemple, (H. L. MacMillan et al., 2001; Reiff, 2003)). Ce risque différentiel pourrait expliquer, en partie, la plus grande incidence de troubles intériorisés chez les femmes que chez les hommes (L. Cahill, 2006; Kessler et al., 2005). Cependant, les différences potentielles entre les femmes et les hommes restent mal comprises. Le sexe est une variable qui a été contrôlée dans nos études. Cependant, de possibles différences entre les garçons et les filles pourraient avoir masqué certains résultats. Le nombre de participants n'était cependant pas assez important pour que nous puissions faire des analyses séparées pour les garçons et les filles. Il serait donc important que des études étudient les différences entre les genres en lien avec l'anatomie du cerveau des émotions.

5.3.2. Les troubles intériorisés : Continuum ou catégories distinctes?

Un des problèmes majeurs reliés à l'étude des maladies psychiatriques et/ou de leurs facteurs de risque est le haut taux de comorbidités entre ces maladies. En effet, il semble que la moitié des personnes qui rejoignent les critères diagnostiques du DSM pour un trouble psychiatrique rejoignent en même temps les critères pour un autre trouble de santé mentale

(Newman, Moffitt, Caspi, & Silva, 1998). De la même manière, les différents facteurs de risque sont interreliés, ce qui rend difficile et moins écologique l'étude d'un seul de ces facteurs (Rutter, 1992; Walsh, 2014). Plusieurs auteurs proposent d'ailleurs que les troubles de santé mentale existent sur un continuum, plutôt que par catégories distinctes (Caspi et al., 2014). Dans nos études, les participants présentaient très peu de comorbidité, et les facteurs de risque ont été étudiés séparément. Il pourrait être intéressant d'étudier plusieurs facteurs de risque dans la même population et de regrouper les différents troubles intériorisés, afin d'identifier les possibles différences et ressemblances anatomiques entre les différents troubles et facteurs de risque pour ces troubles.

C'est particulièrement le cas pour l'anxiété et la dépression, mais aussi pour l'anxiété et le trouble bipolaire, qui sont très souvent présents de manière comorbide chez les adultes et les jeunes (C. M. Cahill, Green, Jairam, & Malhi, 2007; Duffy et al., 2013). Il est d'ailleurs proposé que l'anxiété augmente le risque de développer un trouble de l'humeur plus tard dans la vie, et que ces troubles partagent des mécanismes neurobiologiques communs (Beesdo et al., 2009; Duffy et al., 2013; Park et al., 2015). Des analyses factorielles des troubles intériorisés ont d'ailleurs révélé deux sous-facteurs : un sous-facteur « peur », regroupant la plupart des troubles anxieux, et un sous-facteur « anxiété », regroupant le trouble dépressif, mais aussi le trouble d'anxiété généralisé et le trouble de stress post-traumatique. Ces dernières recherches soulèvent la limite de l'inclusion de l'ensemble des troubles anxieux dans notre deuxième étude. Comme la plupart de nos participants présentaient un trouble d'anxiété généralisée, il est possible que les atteintes liées à l'anxiété ne reflètent pas les atteintes qui auraient été observées dans les autres troubles d'anxiété. Des études futures devraient essayer de différencier les troubles d'anxiété.

5.3.3. Différences anatomiques observées : Causes ou conséquences?

Les trois études de cette thèse étant corrélationnelles et transversales, les différences anatomiques observées dans les structures d'intérêt peuvent être une conséquence du facteur de risque présenté, ou alors la cause du facteur de risque. En effet, les différences anatomiques observées pourraient être présentes avant que le jeune ne vive un stress (de l'adversité ou la présence d'un trouble chez le parent) et être des marqueurs de vulnérabilité au stress, induits

de manière génétique (Gilbertson et al., 2002; Lupien et al., 2009). C'est particulièrement le cas lorsque l'on s'intéresse au risque parental, puisque ce risque implique une possible transmission génétique, mais aussi du stress vécu par le jeune face à un parent ayant un trouble intériorisé, et étant très probablement moins disponible qu'un parent n'ayant pas de problème de santé mentale (Lupien et al., 2011). De la même manière, des différences anatomiques présentes depuis la naissance pourraient être des facteurs de risque à l'exposition à des pratiques parentales plus coercitives, par exemple par le biais de comportements plus difficiles de la part de l'enfant (Yan, 2012). Bien que les études animales tendent à confirmer que les anomalies structurelles suivent l'exposition au stress (Qin et al., 2014; Yan, 2012), des études futures devraient s'intéresser au développement chez l'humain de manière longitudinale durant la vie entière.

5.3.5. D'autres variables médiatrices ou modératrices

Les études en neuroendocrinologie indiquent une association entre les troubles intériorisés, les facteurs de risque présentés dans cette thèse, et la réponse au stress atypique de l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien (HHS). L'exposition à un stress déclenche la libération de l'hormone de libération de corticotrophine à partir du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, qui à son tour stimule la sécrétion de l'hormone adrénocorticotrope par l'hypophyse (ou glande pituitaire) antérieure. Cette hormone agit sur le cortex surrénalien pour synthétiser et libérer des glucocorticoïdes, dont le principal chez l'humain est le cortisol. Des boucles de rétroaction à plusieurs niveaux veillent à ce que le système revienne à l'homéostasie, afin d'éviter des effets délétères sur la santé provoqués par des niveaux de cortisol chroniquement élevés (Lupien et al., 1998). Chez des adultes ayant vécu de l'adversité durant l'enfance, une hypoactivité de l'axe HHS a été rapportée chez ceux qui avaient aussi un trouble de stress post-traumatique (Yehuda, Golier, & Kaufman, 2005), alors qu'une hyperactivité de l'axe a été rapportée chez ceux qui avaient aussi un trouble dépressif (Heim, Mletzko, Purselle, Musselman, & Nemeroff, 2008). Chez les jeunes ayant vécu de l'adversité, un plus grand niveau de cortisol a souvent été rapporté (par exemple, (Cicchetti & Rogosch, 2001; Dobrova-Krol, van Ijzendoorn, Bakermans-Kranenburg, Cyr, & Juffer, 2008; Gunnar, Morison, Chisholm, & Schuder, 2001; Tarullo & Gunnar, 2006), alors que d'autres ne rapportent pas de différence (J. Hart, Gunnar, & Cicchetti, 1995), ou une diminution du niveau

de cortisol (Van Goozen & Fairchild, 2008). Comme dans les études sur l'anatomie cérébrale, les différences observées peuvent être dues à la présence de troubles intériorisés (Tarullo & Gunnar, 2006), ou encore à des variations de l'âge de début et de la chronicité de l'adversité vécue par le jeune. Le vécu d'adversité chronique pourrait, par exemple, être accompagné d'une habitude au stress menant à une diminution du niveau de cortisol (McCrory et al., 2012). Ces études suggèrent que le stress vécu durant l'enfance est associé à un fonctionnement atypique de l'axe HHS, ce qui peut, en contrepartie, être associé à des difficultés émotionnelles et comportementales, prédisposer à une vulnérabilité de développer des troubles psychiatriques plus tard dans la vie, et être associé à des différences dans l'anatomie et le fonctionnement du cerveau des émotions (particulièrement pour l'amygdale et l'hippocampe, qui possèdent un grand nombre de récepteurs au cortisol). Bien qu'il existe un consensus sur le fait que l'axe HHS soit dysfonctionnel en lien avec le stress vécu durant l'enfance, le rôle de cet axe dans la médiation du lien entre le stress, l'anatomie des structures cérébrales et le développement de psychopathologies n'est pas clair. Des études longitudinales incluant la mesure de cortisol pourraient permettre d'éclaircir ces points.

De plus, certains gènes ont été identifiés comme modérateurs de la susceptibilité aux facteurs de risque de développer des troubles anxieux ou dépressifs (Leppänen, 2006). D'autre part, le tempérament de l'enfant, déterminé de manière génétique, pourrait aussi être un modérateur de ce lien, et avoir des effets sur l'anatomie cérébrale. Les études futures pourraient contrôler ou mesurer ces facteurs.

5.4. Conclusion

L'adolescence est une période de grande vulnérabilité au développement de troubles intériorisés. Les résultats de cette thèse indiquent que le vécu de pratiques parentales coercitives durant l'enfance et le fait d'avoir un parent ayant un trouble intériorisé ont des implications quant à l'anatomie des structures cérébrales impliquées dans le traitement et la régulation des émotions à l'adolescence. Particulièrement, il semble qu'un volume plus petit de l'amygdale, ainsi qu'une épaisseur corticale plus petite des régions préfrontales médiales et dorsolatérales, impliquées dans la régulation des émotions, soient des marqueurs neuronaux du

risque de développer un trouble intériorisé à l'adolescence. Au contraire, une épaisseur corticale plus importante de ces structures reflèterait un mécanisme de compensation afin de ne pas développer de trouble intériorisé chez les jeunes. Un volume ou une surface corticale plus importants du cortex préfrontal dorsolatéral pourrait également constituer un facteur de risque, particulièrement au risque de développer un trouble bipolaire ou anxieux. D'autre part, une épaisseur corticale plus petite de l'insula semble être liée spécifiquement au risque de développer un trouble d'anxiété à l'adolescence. Enfin, le volume du cortex cingulaire postérieur pourrait permettre de différencier le risque pour un trouble bipolaire du risque pour un trouble dépressif, bien que ce dernier résultat devrait être répliqué. Bien qu'aucun de nos participants n'ait encore développé de trouble intériorisé, les résultats suggèrent que les atteintes anatomiques observées pourraient médier l'augmentation du risque de développer un trouble intériorisé, en lien avec le vécu de pratiques parentales coercitives, de symptômes d'anxiété et la présence de troubles intériorisés chez les parents. Suivre ces jeunes de manière longitudinale dans les prochaines années permettrait de mieux identifier les marqueurs neuronaux du risque de développer un trouble. Ces résultats soulignent l'importance d'une meilleure compréhension des effets de l'adversité durant l'enfance et de la présence d'un trouble chez les parents sur le développement cérébral du jeune. Bien que les adolescents ayant vécu ces facteurs de risque peuvent présenter des symptômes et des comportements qui ne répondent pas encore aux critères diagnostiques des troubles intériorisés, la détection, la prévention et l'intervention précoce pourraient en effet aider à améliorer le fonctionnement et réduire le risque de développer le trouble.

Bibliographie

- Achenbach, T. (1991). *Child Behavior Checklist*. Burlington, VT: Department of Psychiatry, University of Vermont.
- Adleman, N. E., Fromm, S. J., Razdan, V., Kayser, R., Dickstein, D. P., Brotman, M. A., . . . Leibenluft, E. (2012). Cross-sectional and longitudinal abnormalities in brain structure in children with severe mood dysregulation or bipolar disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53(11), 1149-1156. doi: 10.1111/j.1469-7610.2012.02568.x
- Ahn, M. S., Breeze, J. L., Makris, N., Kennedy, D. N., Hodge, S. M., Herbert, M. R., . . . Frazier, J. A. (2007). Anatomic brain magnetic resonance imaging of the basal ganglia in pediatric bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 104(1-3), 147-154. doi: 10.1016/j.jad.2007.04.015
- American-Psychiatric-Association. (2013). *The diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Andersen, S. L., & Teicher, M. H. (2008). Stress, sensitive periods and maturational events in adolescent depression. *Trends in Neurosciences*, 31(4), 183-191. doi: 10.1016/j.tins.2008.01.004
- Ansell, E. B., Rando, K., Tuit, K., Guarnaccia, J., & Sinha, R. (2012). Cumulative adversity and smaller gray matter volume in medial prefrontal, anterior cingulate, and insula regions. *Biological Psychiatry*, 72(1), 57-64. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.11.022
- Arrindell, W. A., Kwee, M. G., Methorst, G. J., van der Ende, J., Pol, E., & Moritz, B. J. (1989). Perceived parental rearing styles of agoraphobic and socially phobic in-patients. *The British Journal of Psychiatry*, 155(4), 526-535. doi: 10.1192/bjp.155.4.526
- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*, 38(1), 95-113. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.007
- Ashburner, J. (2009). Computational anatomy with the SPM software. *Magnetic Resonance Imaging*, 27(8), 1163-1174. doi: 10.1016/j.mri.2009.01.006
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry—The methods. *NeuroImage*, 11(6), 805-821. doi: 10.1006/nimg.2000.0582
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *NeuroImage*, 26(3), 839-851. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.018
- Aukes, M. F., Laan, W., Termorshuizen, F., Buizer-Voskamp, J. E., Hennekam, E. A., Smeets, H. M., . . . Kahn, R. S. (2012). Familial clustering of schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Genet Med*, 14(3), 338-341.
- Avenevoli, S., & Merikangas, K. R. (2006). Implications of high-risk family studies for prevention of depression. *American Journal of Preventive Medicine*, 31(6, Supplement 1), 126-135. doi: 10.1016/j.amepre.2006.07.003
- Baker, L., Williams, L., Korgaonkar, M., Cohen, R., Heaps, J., & Paul, R. (2012). Impact of early vs. late childhood early life stress on brain morphometrics. *Brain Imaging and Behavior*, 1-8. doi: 10.1007/s11682-012-9215-y
- Baloch, H. A., Hatch, J. P., Olvera, R. L., Nicoletti, M., Caetano, S. C., Zunta-Soares, G. B., & Soares, J. C. (2010). Morphology of the subgenual prefrontal cortex in pediatric

- bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 44(15), 1106-1110. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.04.005
- Bar-Haim, Y., Lamy, D., Pergamin, L., Bakermans-Kranenburg, M. J., & van Ijzendoorn, M. H. (2007). Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: A meta-analytic study. *Psychological Bulletin*, 133(1), 1-24. doi: 10.1037/0033-2909.133.1.1
- Baroni, A., Lunsford, J. R., Luckenbaugh, D. A., Towbin, K. E., & Leibenluft, E. (2009). Practitioner Review: The assessment of bipolar disorder in children and adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50(3), 203-215. doi: 10.1111/j.1469-7610.2008.01953.x
- Bauer, I. E., Sanches, M., Suchting, R., Green, C. E., El Fangary, N. M., Zunta-Soares, G. B., & Soares, J. C. (2014). Amygdala enlargement in unaffected offspring of bipolar parents. *Journal of Psychiatric Research*, 59, 200-205. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.08.023
- Baykara, B., Inal-Emiroglu, N., Karabay, N., Çakmakçı, H., Cevher, N., Şentürk Pılan, B., & Alşen, S. (2012). Increased hippocampal volumes in lithium treated adolescents with bipolar disorders: A structural MRI study. *Journal of Affective Disorders*, 138(3), 433-439. doi: 10.1016/j.jad.2011.12.047
- Bearden, C. E., Soares, J. C., Klunder, A. D., Nicoletti, M., Dierschke, N., Hayashi, K. M., . . . Thompson, P. M. (2008). Three-dimensional mapping of hippocampal anatomy in adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47(5), 515-525. doi: 10.1097/CHI.0b013e31816765ab
- Beesdo, K., Knappe, S., & Pine, D. S. (2009). Anxiety and anxiety disorders in children and adolescents: developmental issues and implications for DSM-V. *Psychiatric Clinics of North America*, 32(3), 483-524. doi: 10.1016/j.psc.2009.06.002
- Belden, A. C., Barch, D. M., Oakberg, T. J., April, L. M., Harms, M. P., Botteron, K. N., & Luby, J. L. (2015). Anterior insula volume and guilt: Neurobehavioral markers of recurrence after early childhood major depressive disorder. *JAMA psychiatry*, 72(1), 40-48. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1604
- Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., . . . Zule, W. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse & Neglect*, 27(2), 169-190. doi: 10.1016/S0145-2134(02)00541-0
- Biederman, J., Monuteaux, M. C., Faraone, S. V., Hirshfeld-Becker, D. R., Henin, A., Gilbert, J., & Rosenbaum, J. F. (2004). Does referral bias impact findings in high-risk offspring for anxiety disorders? A controlled study of high-risk children of non-referred parents with panic disorder/agoraphobia and major depression. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Journal of Affective Disorders*, 82(2), 209-216.
- Birmaher, B., Khetarpal, S., Brent, D., Cully, M., Balach, L., Kaufman, J., & Neer, S. M. (1997). The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): Scale Construction and Psychometric Characteristics. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36(4), 545-553. doi: 10.1097/00004583-199704000-00018
- Bittner, A., Egger, H. L., Erkanli, A., Jane Costello, E., Foley, D. L., & Angold, A. (2007). What do childhood anxiety disorders predict? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(12), 1174-1183. doi: 10.1111/j.1469-7610.2007.01812.x

- Blanco, C., Rubio, J., Wall, M., Wang, S., Jiu, C. J., & Kendler, K. S. (2014). Risk factors for anxiety disorders: common and specific effects in a national sample. *Depression and Anxiety, 31*(9), 756-764. doi: 10.1002/da.22247
- Blond, B. N., Fredericks, C. A., & Blumberg, H. P. (2012). Functional neuroanatomy of bipolar disorder: structure, function, and connectivity in an amygdala–anterior paralimbic neural system. *Bipolar Disorders, 14*(4), 340-355. doi: 10.1111/j.1399-5618.2012.01015.x
- Blumberg, H. P., Fredericks, C., Wang, F., Kalmar, J. H., Spencer, L., Papademetris, X., . . . Krystal, J. H. (2005). Preliminary evidence for persistent abnormalities in amygdala volumes in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Bipolar Disorders, 7*(6), 570-576. doi: 10.1111/j.1399-5618.2005.00264.x
- Blumberg, H. P., Krystal, J. H., Bansal, R., Martin, A., Dziura, J., Durkin, K., . . . Peterson, B. S. (2006). Age, rapid-cycling, and pharmacotherapy effects on ventral prefrontal cortex in bipolar disorder: A cross-sectional study. *Biological Psychiatry, 59*(7), 611-618. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.08.031
- Bogdan, R., & Hariri, A. R. (2012). Neural embedding of stress reactivity. *Nat Neurosci, 15*(12), 1605-1607. doi: 10.1038/nn.3270
- Boivin, M., Pérouse, D., Dionne, G., Sayset, V., Zoccolillo, M., Tarabulsy, G. M., . . . Tremblay, R. E. (2005). The genetic-environmental etiology of parents' perceptions and self-assessed behaviours toward their 5-month-old infants in a large twin and singleton sample. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 46*(6), 612-630. doi: 10.1111/j.1469-7610.2004.00375.x
- Bongers, I. L., Koot, H. M., van der Ende, J., & Verhulst, F. C. (2003). The normative development of child and adolescent problem behavior. *Journal of Abnormal Psychology, 112*(2), 179-192. doi: 10.1037/0021-843x.112.2.179
- Boyle, M. H., Jenkins, J. M., Georgiades, K., Cairney, J., Duku, E., & Racine, Y. (2004). Differential-maternal parenting behavior: estimating within-and between-family effects on children. *Child Development, 75*(5), 1457-1476. doi: 10.1111/j.1467-8624.2004.00751.x
- Bremner, J. D. (2003). Functional neuroanatomical correlates of traumatic stress revisited 7 years later, this time with data. *Psychopharmacology bulletin, 37*(2), 6-25.
- Brewer, J. A., Worhunsky, P. D., Gray, J. R., Tang, Y.-Y., Weber, J., & Kober, H. (2011). Meditation experience is associated with differences in default mode network activity and connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 108*(50), 20254-20259. doi: 10.1073/pnas.1112029108
- Brooks, S. J., Dalvie, S., Cuzen, N. L., Cardenas, V., Fein, G., & Stein, D. J. (2014). Childhood adversity is linked to differential brain volumes in adolescents with alcohol use disorder: a voxel-based morphometry study. *Metabolic Brain Disease, 29*(2), 311-321. doi: 10.1007/s11011-014-9489-4
- Browne, C., & Winkelman, C. (2007). The effect of childhood trauma on later psychological adjustment. *Journal of Interpersonal Violence, 22*(6), 684-697. doi: 10.1177/0886260507300207
- Burgaleta, M., Johnson, W., Waber, D. P., Colom, R., & Karama, S. (2014). Cognitive ability changes and dynamics of cortical thickness development in healthy children and adolescents. *NeuroImage, 84*, 810-819. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.09.038

- Burrus, C. (2013). Developmental trajectories of abuse – An hypothesis for the effects of early childhood maltreatment on dorsolateral prefrontal cortical development. *Medical Hypotheses*, 81(5), 826-829. doi: 10.1016/j.mehy.2013.09.006
- Buss, C., Davis, E. P., Muftuler, L. T., Head, K., & Sandman, C. A. (2010). High pregnancy anxiety during mid-gestation is associated with decreased gray matter density in 6–9-year-old children. *Psychoneuroendocrinology*, 35(1), 141-153. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.07.010
- Caetano, S. C., Fonseca, M., Hatch, J. P., Olvera, R. L., Nicoletti, M., Hunter, K., . . . Soares, J. C. (2007). Medial temporal lobe abnormalities in pediatric unipolar depression. *Neuroscience Letters*, 427(3), 142-147. doi: 10.1016/j.neulet.2007.06.014
- Cahill, C. M., Green, M. J., Jairam, R., & Malhi, G. S. (2007). Bipolar disorder in children and adolescents: obstacles to early diagnosis and future directions. *Early Intervention in Psychiatry*, 1(2), 138-149. doi: 10.1111/j.1751-7893.2007.00011.x
- Cahill, L. (2006). Why sex matters for neuroscience. [10.1038/nrn1909]. *Nat Rev Neurosci*, 7(6), 477-484.
- Callaghan, B. L., & Tottenham, N. (2016). The stress acceleration hypothesis: effects of early-life adversity on emotion circuits and behavior. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 7, 76-81. doi: 10.1016/j.cobeha.2015.11.018
- Carballedo, A., Lisiecka, D., Fagan, A., Saleh, K., Ferguson, Y., Connolly, G., . . . Frodl, T. (2012). Early life adversity is associated with brain changes in subjects at family risk for depression. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 13(8), 569-578. doi: 10.3109/15622975.2012.661079
- Carrion, V. G., Weems, C. F., Eliez, S., Patwardhan, A., Brown, W., Ray, R. D., & Reiss, A. L. (2001). Attenuation of frontal asymmetry in pediatric posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 50(12), 943-951. doi: 10.1016/S0006-3223(01)01218-5
- Carrion, V. G., Weems, C. F., Richert, K., Hoffman, B. C., & Reiss, A. L. (2010). Decreased prefrontal cortical volume associated with increased bedtime cortisol in traumatized youth. *Biological Psychiatry*, 68(5), 491-493.
- Carrion, V. G., Weems, C. F., Watson, C., Eliez, S., Menon, V., & Reiss, A. L. (2009). Converging evidence for abnormalities of the prefrontal cortex and evaluation of midsagittal structures in pediatric posttraumatic stress disorder: An MRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 172(3), 226-234. doi: 10.1016/j.psychresns.2008.07.008
- Casey, B. J., Jones, R. M., & Somerville, L. H. (2011). Braking and accelerating of the adolescent brain. *Journal of Research on Adolescence*, 21(1), 21-33. doi: 10.1111/j.1532-7795.2010.00712.x
- Caspi, A., Houts, R. M., Belsky, D. W., Goldman-Mellor, S. J., Harrington, H., Israel, S., . . . Poulton, R. (2014). The p Factor: one general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? *Clinical Psychological Science*, 2(2), 119-137. doi: 10.1177/2167702613497473
- Chai, X. J., Hirshfeld-Becker, D., Biederman, J., Uchida, M., Doehrmann, O., Leonard, J., . . . Kagan, E. (2015). Functional and structural brain correlates of risk for major depression in children with familial depression. *NeuroImage: Clinical*. doi: 10.1016/j.nicl.2015.05.004
- Chang, K., Barnea-Goraly, N., Karchemskiy, A., Simeonova, D. I., Barnes, P., Ketter, T., & Reiss, A. L. (2005). Cortical magnetic resonance imaging findings in familial pediatric

- bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 58(3), 197-203. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.03.039
- Chang, K., Karchemskiy, A., Barnea-Goraly, N., Garrett, A., Simeonova, D. I., & Reiss, A. (2005). Reduced amygdalar gray matter volume in familial pediatric bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 44(6), 565-573. doi: 10.1097/01.chi.0000159948.75136.0d
- Charney, D. S. (2004). Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: Implications for successful adaptation to extreme stress. *The American journal of psychiatry*, 161(2), 195-216. doi: 10.1176/appi.ajp.161.2.195
- Chen, B. K., Sassi, R., Axelson, D., Hatch, J. P., Sanches, M., Nicoletti, M., . . . Soares, J. C. (2004). Cross-sectional study of abnormal amygdala development in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 56(6), 399-405. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.06.024
- Chen, H. H., Rosenberg, D. R., MacMaster, F. P., Easter, P. C., Caetano, S. C., Nicoletti, M., . . . Soares, J. C. (2008). Orbitofrontal cortex volumes in medication naive children with major depressive disorder: a magnetic resonance imaging study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 18(6), 551-556. doi: 10.1089/cap.2007.053
- Chen, M. C., Hamilton, J. P., & Gotlib, I. H. (2010). Decreased hippocampal volume in healthy girls at risk of depression. *Archives of General Psychiatry*, 67(3), 270-276. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.202
- Chiu, S., Widjaja, F., Bates, M. E., Voelbel, G. T., Pandina, G., Marble, J., . . . Hendren, R. L. (2008). Anterior cingulate volume in pediatric bipolar disorder and autism. *Journal of Affective Disorders*, 105(1-3), 93-99. doi: 10.1016/j.jad.2007.04.019
- Cicchetti, D., & Rogosch, F. A. (2001). The impact of child maltreatment and psychopathology on neuroendocrine functioning. *Development and Psychopathology*, 13(04), 783-804.
- Clément, M.-È., Bernèche, F., Fontaine, C., & Chamberland, C. (2013). *La violence familiale dans la vie des enfants du Québec, 2012: Les attitudes parentales et les pratiques familiales*.
- Connell, A. M., & Goodman, S. H. (2002). The association between psychopathology in fathers versus mothers and children's internalizing and externalizing behavior problems: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 128(5), 746-773. doi: 10.1037/0033-2909.128.5.746
- Côté, S. M., Boivin, M., Liu, X., Nagin, D. S., Zoccolillo, M., & Tremblay, R. E. (2009). Depression and anxiety symptoms: onset, developmental course and risk factors during early childhood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50(10), 1201-1208. doi: 10.1111/j.1469-7610.2009.02099.x
- Davidson, R. J. (2004). Well-being and affective style: neural substrates and biobehavioural correlates. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 359(1449), 1395-1411. doi: 10.1098/rstb.2004.1510
- Davis, M., & Whalen, P. J. (2001). The amygdala: vigilance and emotion. *Molecular psychiatry*, 6(1), 13-34. doi: 10.1038/sj.mp.4000812
- De Bellis, M. D., Casey, B. J., Dahl, R. E., Birmaher, B., Williamson, D. E., Thomas, K. M., . . . Ryan, N. D. (2000). A pilot study of amygdala volumes in pediatric generalized anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, 48(1), 51-57. doi: 10.1016/s0006-3223(00)00835-0

- De Bellis, M. D., Hall, J., Boring, A. M., Frustaci, K., & Moritz, G. (2001). A pilot longitudinal study of hippocampal volumes in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 50(4), 305-309. doi: 10.1016/S0006-3223(01)01105-2
- De Bellis, M. D., Keshavan, M. S., Clark, D. B., Casey, B. J., Giedd, J. N., Boring, A. M., . . . Ryan, N. D. (1999). Developmental traumatology part II: brain development. *Biological Psychiatry*, 45(10), 1271-1284. doi: 10.1016/S0006-3223(99)00045-1
- De Bellis, M. D., Keshavan, M. S., Frustaci, K., Shifflett, H., Iyengar, S., Beers, S. R., & Hall, J. (2002). Superior temporal gyrus volumes in maltreated children and adolescents with PTSD. *Biological Psychiatry*, 51(7), 544-552. doi: 10.1016/S0006-3223(01)01374-9
- De Bellis, M. D., Keshavan, M. S., Shifflett, H., Iyengar, S., Beers, S. R., Hall, J., & Moritz, G. (2002). Brain structures in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder: a sociodemographically matched study. *Biological Psychiatry*, 52(11), 1066-1078. doi: 10.1016/S0006-3223(02)01459-2
- De Bellis, M. D., Keshavan, M. S., Shifflett, H., Iyengar, S., Dahl, R. E., Axelson, D. A., . . . Ryan, N. D. (2002). Superior temporal gyrus volumes in pediatric generalized anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, 51(7), 553-562. doi: 10.1016/S0006-3223(01)01375-0
- De Brito, S. A., Viding, E., Sebastian, C. L., Kelly, P. A., Mechelli, A., Maris, H., & McCrory, E. J. (2013). Reduced orbitofrontal and temporal grey matter in a community sample of maltreated children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(1), 105-112. doi: 10.1111/j.1469-7610.2012.02597.x
- De Girolamo, G., Dagani, J., Purcell, R., Cocchi, A., & McGorry, P. (2012). Age of onset of mental disorders and use of mental health services: needs, opportunities and obstacles. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 21(01), 47-57. doi: 10.1017/S2045796011000746
- DelBello, M. P., Zimmerman, M. E., Mills, N. P., Getz, G. E., & Strakowski, S. M. (2004). Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 6(1), 43-52. doi: 10.1046/j.1399-5618.2003.00087.x
- Delgado, M. R., Nearing, K. I., LeDoux, J. E., & Phelps, E. A. (2008). Neural circuitry underlying the regulation of conditioned fear and its relation to extinction. *Neuron*, 59(5), 829-838. doi: 10.1016/j.neuron.2008.06.029
- Dickstein, D. P., Milham, M. P., Nugent, A. C., & et al. (2005). Frontotemporal alterations in pediatric bipolar disorder: Results of a voxel-based morphometry study. *Archives of General Psychiatry*, 62(7), 734-741. doi: 10.1001/archpsyc.62.7.734
- Dobrova-Krol, N. A., van Ijzendoorn, M. H., Bakermans-Kranenburg, M. J., Cyr, C., & Juffer, F. (2008). Physical growth delays and stress dysregulation in stunted and non-stunted Ukrainian institution-reared children. *Infant Behavior and Development*, 31(3), 539-553. doi: 10.1016/j.infbeh.2008.04.001
- Driessen, M., Herrmann, J., Stahl, K., Zwaan, M., Meier, S., Hill, A., . . . Petersen, D. (2000). Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the amygdala in women with borderline personality disorder and early traumatization. *Archives of General Psychiatry*, 57(12), 1115-1122. doi: 10.1001/archpsyc.57.12.1115
- Ducharme, S., Albaugh, M. D., Hudziak, J. J., Botteron, K. N., Nguyen, T.-V., Truong, C., . . . Karama, S. (2013). Anxious/depressed symptoms are linked to right ventromedial

- prefrontal cortical thickness maturation in healthy children and young adults. *Cerebral Cortex*, bht151. doi: 10.1093/cercor/bht151
- Ducharme, S., Albaugh, M. D., Nguyen, T.-V., Hudziak, J. J., Mateos-Pérez, J. M., Labbe, A., . . . Karama, S. (2015). Trajectories of cortical surface area and cortical volume maturation in normal brain development. *Data in Brief*, 5, 929-938. doi: 10.1016/j.dib.2015.10.044
- Ducharme, S., Albaugh, M. D., Nguyen, T.-V., Hudziak, J. J., Mateos-Pérez, J. M., Labbe, A., . . . Karama, S. (2016). Trajectories of cortical thickness maturation in normal brain development — The importance of quality control procedures. *NeuroImage*, 125, 267-279. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.010
- Duffy, A., Horrocks, J., Doucette, S., Keown-Stoneman, C., McCloskey, S., & Grof, P. (2013). Childhood anxiety: An early predictor of mood disorders in offspring of bipolar parents. *Journal of Affective Disorders*, 150(2), 363-369. doi: 10.1016/j.jad.2013.04.021
- Duke, P. M., Litt, I. F., & Gross, R. T. (1980). Adolescents' self-assessment of sexual maturation. *Pediatrics*, 66(6), 918-920.
- Dunn, L., & Dunn, L. (1981). *Peabody Picture Vocabulary Test-Revised (PPVT): Manual for Forms L and M*. Circle Pines, MN: American Guidance Service.
- Duval, E. R., Javanbakht, A., & Liberzon, I. (2015). Neural circuits in anxiety and stress disorders: a focused review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 115-126. doi: 10.2147/tcrm.s48528
- Edmiston, E. E., Wang, F., Mazure, C. M., Guiney, J., Sinha, R., Mayes, L. C., & Blumberg, H. P. (2011). Corticostriatal-limbic gray matter morphology in adolescents with self-reported exposure to childhood maltreatment. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 165(12), 1069-1077. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.565
- Eijndhoven, P., Wingen, G., Oijen, K., Rijpkema, M., Goraj, B., Jan Verkes, R., . . . Tendolkar, I. (2009). Amygdala volume marks the acute state in the early course of depression. *Biological Psychiatry*, 65(9), 812-818. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.10.027
- Eiland, L., & Romeo, R. D. (2013). Stress and the developing adolescent brain. *Neuroscience*, 249(0), 162-171. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.10.048
- Engelmann, J. B., Damaraju, E., Padmala, S., & Pessoa, L. (2009). Combined effects of attention and motivation on visual task performance: Transient and sustained motivational effects. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3, 4. doi: 10.3389/neuro.09.004.2009
- Etkin, A., & Wager, T. D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: A meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *American Journal of Psychiatry*, 164(10), 1476-1488. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07030504
- Fareri, D. S., Martin, L. N., & Delgado, M. R. (2008). Reward-related processing in the human brain: Developmental considerations. *Development and Psychopathology*, 20(Special Issue 04), 1191-1211. doi: 10.1017/S0954579408000576
- Favre, P., Polosan, M., Pichat, C., Bougerol, T., & Baciuc, M. (2015). Cerebral correlates of abnormal emotion conflict processing in euthymic bipolar patients: A functional MRI study. *PLoS ONE*, 10(8), e0134961. doi: 10.1371/journal.pone.0134961

- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. W. (2002). *Structured clinical interview for DSM-IV-TR axis I disorders, research version, patient edition (SCID-I/P)*. New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute.
- Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *NeuroImage*, 62(2), 774-781. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.021
- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(20), 11050-11055. doi: 10.1073/pnas.200033797
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., . . . Dale, A. M. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33(3), 341-355. doi: 10.1016/S0896-6273(02)00569-X
- Foland-Ross, L. C., Gilbert, B. L., Joormann, J., & Gotlib, I. H. (2015). Neural markers of familial risk for depression: an investigation of cortical thickness abnormalities in healthy adolescent daughters of mothers with recurrent depression. *Journal of Abnormal Psychology*, No Pagination Specified. doi: 10.1037/abn0000050
- Forget-Dubois, N., Boivin, M., Dionne, G., Pierce, T., Tremblay, R. E., & Pérouse, D. (2007). A longitudinal twin study of the genetic and environmental etiology of maternal hostile-reactive behavior during infancy and toddlerhood. *Infant Behavior and Development*, 30(3), 453-465. doi: 10.1016/j.infbeh.2006.12.005
- Frazier, J. A., Breeze, J. L., Makris, N., Giuliano, A. S., Herbert, M. R., Seidman, L., . . . Caviness, V. S. (2005). Cortical gray matter differences identified by structural magnetic resonance imaging in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 7(6), 555-569. doi: 10.1111/j.1399-5618.2005.00258.x
- Frazier, J. A., Hodge, S. M., Breeze, J. L., Giuliano, A. J., Terry, J. E., Moore, C. M., . . . Makris, N. (2008). Diagnostic and sex effects on limbic volumes in early-onset bipolar disorder and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34(1), 37-46. doi: 10.1093/schbul/sbm120
- Frick, A., Howner, K., Fischer, H., Eskildsen, S. F., Kristiansson, M., & Furmark, T. (2013). Cortical thickness alterations in social anxiety disorder. *Neuroscience Letters*, 536(0), 52-55. doi: 10.1016/j.neulet.2012.12.060
- Frodl, T., Meisenzahl, E., Zetsche, T., Bottlender, R., Born, C., Groll, C., . . . Möller, H.-J. (2002). Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression. *Biological Psychiatry*, 51(9), 708-714. doi: 10.1016/S0006-3223(01)01359-2
- Frodl, T., Meisenzahl, E. M., Zetsche, T., Born, C., Jäger, M., Groll, C., . . . Möller, H.-J. (2003). Larger amygdala volumes in first depressive episode as compared to recurrent major depression and healthy control subjects. *Biological Psychiatry*, 53(4), 338-344. doi: 10.1016/S0006-3223(02)01474-9
- Frodl, T., & O'Keane, V. (2013). How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiology of Disease*, 52(0), 24-37. doi: 10.1016/j.nbd.2012.03.012
- Fuster, J. (2001). The prefrontal Cortex—An update time is of the essence. *Neuron*, 30(2), 319-333. doi: 10.1016/S0896-6273(01)00285-9
- Gao, W., Jiao, Q., Qi, R., Zhong, Y., Lu, D., Xiao, Q., . . . Liu, X. (2013). Combined analyses of gray matter voxel-based morphometry and white matter tract-based spatial statistics

- in pediatric bipolar mania. *Journal of Affective Disorders*, 150(1), 70-76. doi: 10.1016/j.jad.2013.02.021
- Geller, B., Harms, M. P., Wang, L., Tillman, R., DelBello, M. P., Bolhofner, K., & Csernansky, J. G. (2009). Effects of age, sex, and independent life events on amygdala and nucleus accumbens volumes in child bipolar I disorder. *Biological Psychiatry*, 65(5), 432-437. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.09.033
- Gershoff, E. T. (2008). *Report on physical punishment in the United States: What research tells us about its effects on children*: Center for Effective Discipline Columbus, OH.
- Gershon, A., Sudheimer, K., Tirouvanziam, R., Williams, L., & O'Hara, R. (2013). The Long-Term Impact of Early Adversity on Late-Life Psychiatric Disorders. *Current Psychiatry Reports*, 15(4), 1-9. doi: 10.1007/s11920-013-0352-9
- Gifford, S., Reynolds, S., Bell, S., & Wilson, C. (2008). Threat interpretation bias in anxious children and their mothers. *Cognition and Emotion*, 22(3), 497-508.
- Gilbert, R., Widom, C. S., Browne, K., Fergusson, D., Webb, E., & Janson, S. (2008). Child maltreatment 1: burden and consequences of child maltreatment in high-income countries. *The Lancet*, 373, 68-81. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61706-7
- Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N. B., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature neuroscience*, 5(11), 1242-1247. doi: 10.1038/nn958
- Ginsburg, G. S., Keeton, C. P., Drazdowski, T. K., & Riddle, M. A. (2011). The Utility of Clinicians Ratings of Anxiety Using the Pediatric Anxiety Rating Scale (PARS). *Child & Youth Care Forum*, 40(2), 93-105. doi: 10.1007/s10566-010-9125-3
- Goddings, A.-L., Mills, K. L., Clasen, L. S., Giedd, J. N., Viner, R. M., & Blakemore, S.-J. (2014). The influence of puberty on subcortical brain development. *NeuroImage*, 88, 242-251. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.09.073
- Gogtay, N., Ordonez, A., Herman, D. H., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, C., . . . Giedd, J. N. (2007). Dynamic mapping of cortical development before and after the onset of pediatric bipolar illness. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(9), 852-862. doi: 10.1111/j.1469-7610.2007.01747.x
- Goldin, P. R., McRae, K., Ramel, W., & Gross, J. J. (2008). The neural bases of emotion regulation: reappraisal and suppression of negative emotion. *Biological Psychiatry*, 63(6), 577-586. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.05.031
- Goldstein, B. I., Shamseddeen, W., Axelson, D. A., Kalas, C., Monk, K., Brent, D. A., . . . Birmaher, B. (2010). Clinical, demographic, and familial correlates of bipolar spectrum disorders among offspring of parents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(4), 388-396. doi: 10.1016/j.jaac.2010.01.009
- Goodman, M., Hazlett, E. A., Avedon, J. B., Siever, D. R., Chu, K.-W., & New, A. S. (2011). Anterior cingulate volume reduction in adolescents with borderline personality disorder and co-morbid major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 45(6), 803-807. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.11.011
- Goodman, S. H. (2007). Depression in mothers. *Annual Review of Clinical Psychology*, 3, 107-135. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.3.022806.091401
- Gotlib, I. H., Traill, S. K., Montoya, R. L., Joormann, J., & Chang, K. (2005). Attention and memory biases in the offspring of parents with bipolar disorder: indications from a

- pilot study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46(1), 84-93. doi: 10.1111/j.1469-7610.2004.00333.x
- Green, J., McLaughlin, K. A., Berglund, P. A., & et al. (2010). Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication i: Associations with first onset of dsm-iv disorders. *Archives of General Psychiatry*, 67(2), 113-123. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.186
- Grillon, C., Dierker, L., & Merikangas, K. R. (1998). Fear-potentiated startle in adolescent offspring of parents with anxiety disordersf. *Biological Psychiatry*, 44(10), 990-997. doi: 10.1016/S0006-3223(98)00188-7
- Grimm, S., Boesiger, P., Beck, J., Schuepbach, D., Bermpohl, F., Walter, M., . . . Northoff, G. (2008). Altered negative BOLD responses in the default-mode network during emotion processing in depressed subjects. *Neuropsychopharmacology*, 34(4), 932-943. doi: 10.1038/npp.2008.81
- Grimm, S., Boesiger, P., Beck, J., Schuepbach, D., Bermpohl, F., Walter, M., . . . Northoff, G. (2009). Altered negative BOLD responses in the default-mode network during emotion processing in depressed subjects. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuropsychopharmacology*, 34(4), 932-943. doi: 10.1038/npp.2008.81
- Gruber, J. (2011). A review and synthesis of positive emotion and reward disturbance in bipolar disorder. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, 18, 356–365.
- Gunnar, M. R., Morison, S. J., Chisholm, K., & Schuder, M. (2001). Salivary cortisol levels in children adopted from Romanian orphanages. *Development and Psychopathology*, 13(03), 611-628.
- Guyer, A. E., Choate, V. R., Detloff, A., Benson, B., Nelson, E. E., Perez-Edgar, K., . . . Ernst, M. (2012). Striatal functional alteration during incentive anticipation in pediatric anxiety disorders. *The American journal of psychiatry*, 169(2), 205-212. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11010006
- Guyer, A. E., Kaufman, J., Hodgdon, H. B., Masten, C. L., Jazbec, S., Pine, D. S., & Ernst, M. (2006). Behavioral Alterations in Reward System Function: The Role of Childhood Maltreatment and Psychopathology. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 45(9), 1059-1067. doi: 10.1097/01.chi.0000227882.50404.11
- Hajek, T., Cullis, J., Novak, T., Kopecek, M., Blagdon, R., Propper, L., . . . Alda, M. (2013). Brain structural signature of familial predisposition for bipolar disorder: replicable evidence for involvement of the right inferior frontal gyrus. *Biological Psychiatry*, 73(2), 144-152. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.06.015
- Hajek, T., Gunde, E., Bernier, D., Slaney, C., Propper, L., Grof, P., . . . Alda, M. (2008). Subgenual cingulate volumes in affected and unaffected offspring of bipolar parents. *Journal of Affective Disorders*, 108(3), 263-269. doi: 10.1016/j.jad.2007.10.024
- Hajek, T., Gunde, E., Slaney, C., Propper, L., MacQueen, G., Duffy, A., & Alda, M. (2009a). Amygdala and hippocampal volumes in relatives of patients with bipolar disorder: a high-risk study. *Can J Psychiatry*, 54(11), 726-733.
- Hajek, T., Gunde, E., Slaney, C., Propper, L., MacQueen, G., Duffy, A., & Alda, M. (2009b). Striatal volumes in affected and unaffected relatives of bipolar patients – high-risk study. *Journal of Psychiatric Research*, 43(7), 724-729. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.10.008
- Hajek, T., Novak, T., Kopecek, M., Gunde, E., Alda, M., & Höschl, C. (2010). Subgenual cingulate volumes in offspring of bipolar parents and in sporadic bipolar patients.

- European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 260(4), 297-304. doi: 10.1007/s00406-009-0077-2
- Hamilton, J. P., Siemer, M., & Gotlib, I. H. (2008). Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Molecular Psychiatry*, 13(11), 993-1000.
- Hanson, J. L., Chung, M. K., Avants, B. B., Shirtcliff, E. A., Gee, J. C., Davidson, R. J., & Pollak, S. D. (2010). Early stress is associated with alterations in the orbitofrontal cortex: a tensor-based morphometry investigation of brain structure and behavioral risk. *The Journal of Neuroscience*, 30(22), 7466-7472. doi: 10.1523/jneurosci.0859-10.2010
- Hanson, J. L., Hair, N., Shen, D. G., Shi, F., Gilmore, J. H., Wolfe, B. L., & Pollak, S. D. (2013). Family poverty affects the rate of human infant brain growth. *PLoS ONE*, 8(12), e80954. doi: 10.1371/journal.pone.0080954
- Hanson, J. L., Nacewicz, B. M., Sutterer, M. J., Cayo, A. A., Schaefer, S. M., Rudolph, K. D., . . . Davidson, R. J. (2015). Behavioral problems after early life stress: contributions of the hippocampus and amygdala. *Biological Psychiatry*, 77(4), 314-323. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.04.020
- Hart, H., & Rubia, K. (2012). Neuroimaging of child abuse: A critical review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 1-24. doi: 10.3389/fnhum.2012.00052
- Hart, J., Gunnar, M., & Cicchetti, D. (1995). Salivary cortisol in maltreated children: Evidence of relations between neuroendocrine activity and social competence. [10.1017/S0954579400006313]. *Development and Psychopathology*, 7(01), 11-26. doi: 10.1017/S0954579400006313
- Heim, C., Mletzko, T., Purselle, D., Musselman, D. L., & Nemeroff, C. B. (2008). The Dexamethasone/Corticotropin-Releasing factor test in men with major depression: Role of childhood trauma. *Biological Psychiatry*, 63(4), 398-405. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.07.002
- Henin, A., Biederman, J., Mick, E., Sachs, G. S., Hirshfeld-Becker, D. R., Siegel, R. S., . . . Nierenberg, A. A. (2005). Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder: a controlled study. *Biological Psychiatry*, 58(7), 554-561. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.06.010
- Hirshfeld-Becker, D. R., Biederman, J., Henin, A., Faraone, S. V., Dowd, S. T., De Petrillo, L. A., . . . Rosenbaum, J. F. (2006). Psychopathology in the young offspring of parents with bipolar disorder: A controlled pilot study. *Psychiatry research*, 145(2-3), 155-167. doi: 10.1016/j.psychres.2005.08.026
- Hirshfeld-Becker, D. R., Micco, J. A., Simoes, N. A., & Henin, A. (2008). High risk studies and developmental antecedents of anxiety disorders. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 148C(2), 99-117. doi: 10.1002/ajmg.c.30170
- Hodel, A. S., Hunt, R. H., Cowell, R. A., Van Den Heuvel, S. E., Gunnar, M. R., & Thomas, K. M. (2015). Duration of early adversity and structural brain development in post-institutionalized adolescents. *NeuroImage*, 105, 112-119. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.10.020
- Hollingshead, A. B., & Redlich, F. C. (1958). *Social class and mental illness: Community study*. Hoboken, NJ, US: John Wiley & Sons Inc.

- Hu, S., Pruessner, J. C., Coupé, P., & Collins, D. L. (2013). Volumetric analysis of medial temporal lobe structures in brain development from childhood to adolescence. *NeuroImage*, 74(0), 276-287. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.02.032
- Hutton, C., Draganski, B., Ashburner, J., & Weiskopf, N. (2009). A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *NeuroImage*, 48(2), 371-380. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.06.043
- Inal-Emiroglu, F. N., Karabay, N., Resmi, H., Guleryuz, H., Baykara, B., Alsen, S., . . . Kose, S. (2015). Correlations between amygdala volumes and serum levels of BDNF and NGF as a neurobiological marker in adolescents with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 182, 50-56. doi: 10.1016/j.jad.2015.04.016
- Jacobs, R. H., Reinecke, M. A., Gollan, J. K., & Kane, P. (2008). Empirical evidence of cognitive vulnerability for depression among children and adolescents: A cognitive science and developmental perspective. *Clinical Psychology Review*, 28(5), 759-782. doi: 10.1016/j.cpr.2007.10.006
- James, A., Hough, M., James, S., Burge, L., Winmill, L., Nijhawan, S., . . . Zarei, M. (2011). Structural brain and neuropsychometric changes associated with pediatric bipolar disorder with psychosis. *Bipolar Disorders*, 13(1), 16-27. doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00891.x
- Janssen, J., Alemán-Gómez, Y., Schnack, H., Balaban, E., Pina-Camacho, L., Alfaro-Almagro, F., . . . Desco, M. (2014). Cortical morphology of adolescents with bipolar disorder and with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 158(1-3), 91-99. doi: 10.1016/j.schres.2014.06.040
- Jaworska, N., Yücel, K., Courtright, A., MacMaster, F. P., Sembo, M., & MacQueen, G. (2016). Subgenual anterior cingulate cortex and hippocampal volumes in depressed youth: The role of comorbidity and age. *Journal of Affective Disorders*, 190, 726-732. doi: 10.1016/j.jad.2015.10.064
- Jones, J. E., Jackson, D. C., Chambers, K. L., Dabbs, K., Hsu, D. A., Stafstrom, C. E., . . . Hermann, B. P. (2015). Children with epilepsy and anxiety: Subcortical and cortical differences. *Epilepsia*, 56(2), 283-290. doi: 10.1111/epi.12832
- Joormann, J., Talbot, L., & Gotlib, I. H. (2007). Biased processing of emotional information in girls at risk for depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 116(1), 135-143. doi: 10.1037/0021-843x.116.1.135
- Juranek, J., Filipek, P. A., Berenji, G. R., Modahl, C., Osann, K., & Spence, M. A. (2006). Association between amygdala volume and anxiety level: magnetic resonance imaging (MRI) study in autistic children. *Journal of child neurology*, 21(12), 1051-1058. doi: 10.1177/7010.2006.00237
- Kalmar, J. H., Wang, F., Chepenik, L. G., Womer, F. Y., Jones, M. M., Pittman, B., . . . Blumberg, H. P. (2009). Relation between amygdala structure and function in adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 48(6), 636-642. doi: 10.1097/CHI.0b013e31819f6fbc
- Karchemskiy, A., Garrett, A., Howe, M., Adleman, N., Simeonova, D. I., Alegria, D., . . . Chang, K. (2011). Amygdalar, hippocampal, and thalamic volumes in youth at high risk for development of bipolar disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 194(3), 319-325. doi: 10.1016/j.psychresns.2011.03.006
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U. M. A., Flynn, C., Moreci, P., . . . Ryan, N. (1997). Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-

- Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial Reliability and Validity Data. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(7), 980-988. doi: 10.1097/00004583-199707000-00021
- Kaur, S., Sassi, R. B., Axelson, D., Nicoletti, M., Brambilla, P., Monkul, E. S., . . . Soares, J. C. (2005). Cingulate cortex anatomical abnormalities in children and adolescents with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 162(9), 1637-1643. doi: 10.1176/appi.ajp.162.9.1637
- Kelly, P. A., Viding, E., Wallace, G. L., Schaer, M., De Brito, S. A., Robustelli, B., & McCrory, E. J. (2013). Cortical thickness, surface area, and gyrification abnormalities in children exposed to maltreatment: Neural markers of vulnerability? *Biological Psychiatry*, 74(11), 845-852. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.06.020
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of dsm-iv disorders in the national comorbidity survey replication. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), 593-602. doi: 10.1001/archpsyc.62.6.593
- Kessler, R. C., Foster, C. L., Saunders, W. B., & Stang, P. E. (1995). Social consequences of psychiatric disorders, I: Educational attainment. *American Journal of Psychiatry*, 152(7), 1026-1032. doi: 10.1176/ajp.152.7.1026
- Killgore, W. D. S., & Yurgelun-Todd, D. A. (2006). Ventromedial prefrontal activity correlates with depressed mood in adolescent children. *NeuroReport*, 17(2), 167-171.
- Kim-Cohen, J., Caspi, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Milne, B. J., & Poulton, R. (2003). Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: Developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Archives of General Psychiatry*, 60(7), 709-717. doi: 10.1001/archpsyc.60.7.709
- Kitayama, N., Quinn, S., & Bremner, J. D. (2006). Smaller volume of anterior cingulate cortex in abuse-related posttraumatic stress disorder. *Journal of Affective Disorders*, 90(2-3), 171-174. doi: 10.1016/j.jad.2005.11.006
- Konarski, J. Z., McIntyre, R. S., Kennedy, S. H., Rafi-Tari, S., Soczynska, J. K., & Ketter, T. A. (2008). Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disorders*, 10(1), 1-37. doi: 10.1111/j.1399-5618.2008.00435.x
- Koolschijn, P., & Crone, E. A. (2013). Sex differences and structural brain maturation from childhood to early adulthood. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 5, 106-118. doi: 10.1016/j.dcn.2013.02.003
- Korgaonkar, M. S., Antees, C., Williams, L. M., Gatt, J. M., Bryant, R. A., Cohen, R., . . . Grieve, S. M. (2013). Early exposure to traumatic stressors impairs emotional brain circuitry. *PLoS ONE*, 8(9), e75524. doi: 10.1371/journal.pone.0075524
- Kovacs, M. (1984). The Children's Depression, Inventory (CDI). *Psychopharmacology bulletin*, 21(4), 995-998.
- Kraushaar, C., Chauret, M., Nassim, M., Lepore, F., Beaulieu, S., & Maheu, F. S. Neural reward processing in youths at familial risk for mood disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* (under review).
- Ladouceur, C. D., Almeida, J. R. C., Birmaher, B., Axelson, D. A., Nau, S., Kalas, C., . . . Phillips, M. L. (2008). Subcortical gray matter volume abnormalities in healthy bipolar offspring: potential neuroanatomical risk marker for bipolar disorder? *Journal of the*

- American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47(5), 532-539. doi: 10.1097/CHI.0b013e318167656e
- Ladouceur, C. D., Dahl, R., Williamson, D., Birmaher, B., Ryan, N., & Casey, B. J. (2005). Altered emotional processing in pediatric anxiety, depression, and comorbid anxiety-depression. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 33(2), 165-177. doi: 10.1007/s10802-005-1825-z
- Lange, C., & Irle, E. (2004). Enlarged amygdala volume and reduced hippocampal volume in young women with major depression. *Psychological Medicine*, 34(06), 1059-1064. doi: 10.1017/S0033291703001806
- Lansford, J. E., Criss, M. M., Dodge, K. A., Shaw, D. S., Pettit, G. S., & Bates, J. E. (2009). Trajectories of physical discipline: early childhood antecedents and developmental outcomes. *Child Development*, 80(5), 1385-1402. doi: 10.1111/j.1467-8624.2009.01340.x
- Lenroot, R. K., & Giedd, J. N. (2006). Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 30(6), 718-729. doi: 10.1016/j.neubiorev.2006.06.001
- Leppänen, J. M. (2006). Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings. *Current Opinion in Psychiatry*, 19(1), 34-39.
- Liao, M., Yang, F., Zhang, Y., He, Z., Song, M., Jiang, T., . . . Li, L. (2013). Childhood maltreatment is associated with larger left thalamic gray matter volume in adolescents with generalized anxiety disorder. *PLoS ONE*, 8(8). doi: 10.1371/journal.pone.0071898
- Liao, M., Yang, F., Zhang, Y., He, Z., Su, L., & Li, L. (2014). Lack of gender effects on gray matter volumes in adolescent generalized anxiety disorder. *Journal of Affective Disorders*, 155(0), 278-282. doi: 10.1016/j.jad.2013.10.049
- Lissek, S. (2012). Toward an account of clinical anxiety predicated on basic, neurally mapped mechanisms of Pavlovian fear-learning: the case for conditioned overgeneralization. *Depression and Anxiety*, 29(4), 257-263. doi: 10.1002/da.21922
- Lisy, M. E., Jarvis, K. B., DelBello, M. P., Mills, N. P., Weber, W. A., Fleck, D., . . . Adler, C. M. (2011). Progressive neurostructural changes in adolescent and adult patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 13(4), 396-405. doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00927.x
- Liu, I. Y., Howe, M., Garrett, A., Karchemskiy, A., Kelley, R., Alegria, D., . . . Chang, K. (2011). Striatal volumes in pediatric bipolar patients with and without comorbid ADHD. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 194(1), 14-20. doi: 10.1016/j.psychresns.2011.06.008
- Lois, G., Linke, J., & Wessa, M. (2014). Altered functional connectivity between emotional and cognitive resting state networks in euthymic bipolar I disorder patients. *PLoS ONE*, 9(10), e107829. doi: 10.1371/journal.pone.0107829
- Lupien, S. J., De Leon, M., De Santi, S., Convit, A., Tarshish, C., Nair, N. P. V., . . . Meaney, M. J. (1998). Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature neuroscience*, 1(1), 69-73. doi: 10.1038/271
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 434-445. doi: 10.1038/nrn2639

- Lupien, S. J., Parent, S., Evans, A. C., Tremblay, R. E., Zelazo, P. D., Corbo, V., . . . Séguin, J. R. (2011). Larger amygdala but no change in hippocampal volume in 10-year-old children exposed to maternal depressive symptomatology since birth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(34), 14324-14329. doi: 10.1073/pnas.1105371108
- Lyoo, I. K., Kim, M. J., Stoll, A. L., Demopulos, C. M., Parow, A. M., Dager, S. R., . . . Renshaw, P. F. (2004). Frontal lobe gray matter density decreases in bipolar I disorder. *Biological Psychiatry*, 55(6), 648-651. doi: 10.1016/j.biopsych.2003.10.017
- Maalouf, F. T., Clark, L., Tavitian, L., Sahakian, B. J., Brent, D., & Phillips, M. L. (2012). Bias to negative emotions: A depression state-dependent marker in adolescent major depressive disorder. *Psychiatry research*, 198(1), 28-33. doi: 10.1016/j.psychres.2012.01.030
- MacMaster, F. P., Carrey, N., Langevin, L., Jaworska, N., & Crawford, S. (2014). Disorder-specific volumetric brain difference in adolescent major depressive disorder and bipolar depression. *Brain Imaging and Behavior*, 8(1), 119-127. doi: 10.1007/s11682-013-9264-x
- MacMaster, F. P., & Kusumakar, V. (2004). Hippocampal volume in early onset depression. *BMC Medicine*, 2(1), 2. doi: 10.1186/1741-7015-2-2
- MacMaster, F. P., Mirza, Y., Szeszko, P. R., Kmiecik, L. E., Easter, P. C., Taormina, S. P., . . . Rosenberg, D. R. (2008). Amygdala and hippocampal volumes in familial early onset major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 63(4), 385-390. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.05.005
- MacMillan, H. L., J.E., F., Streiner, D. L., Lin, E., Boyle, M. H., Jamieson, E., . . . Beardslee, W. R. (2001). Childhood abuse and lifetime psychopathology in a community sample. *American Journal of Psychiatry*, 158(11), 1878-1883. doi: 10.1176/appi.ajp.158.11.1878
- MacMillan, S., Szeszko, P. R., Moore, G. J., Madden, R., Lorch, E., Ivey, J., . . . Rosenberg, D. R. (2003). Increased Amygdala: Hippocampal Volume Ratios Associated with Severity of Anxiety in Pediatric Major Depression. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 13(1), 65-73. doi: 10.1089/104454603321666207
- Maheu, F., Dozier, M., Guyer, A., Mandell, D., Peloso, E., Poeth, K., . . . Ernst, M. (2010). A preliminary study of medial temporal lobe function in youths with a history of caregiver deprivation and emotional neglect. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 10(1), 34-49. doi: 10.3758/cabn.10.1.34
- Maldjian, J. A., Laurienti, P. J., Kraft, R. A., & Burdette, J. H. (2003). An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage*, 19(3), 1233-1239. doi: 10.1016/s1053-8119(03)00169-1
- Malykhin, N. V., Carter, R., Hegadoren, K. M., Seres, P., & Coupland, N. J. (2012). Fronto- limbic volumetric changes in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 136(3), 1104-1113. doi: 10.1016/j.jad.2011.10.038
- Maoz, H., Goldstein, T., Axelson, D. A., Goldstein, B. I., Fan, J., Hickey, M. B., . . . Birmaher, B. (2014). Dimensional psychopathology in preschool offspring of parents with bipolar disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 55(2), 144-153. doi: 10.1111/jcpp.12137

- Marrus, N., Belden, A., Nishino, T., Handler, T., Ratnanather, J. T., Miller, M., . . . Botteron, K. (2015). Ventromedial prefrontal cortex thinning in preschool-onset depression. *Journal of Affective Disorders, 180*, 79-86. doi: 10.1016/j.jad.2015.03.033
- Martin, A., & Gosselin, P. (2012). Propriétés psychométriques de l'adaptation francophone d'une mesure de symptômes des troubles anxieux auprès d'enfants et d'adolescents (SCARED-R). [Psychometric properties of the French adaptation of a measure for symptoms of anxiety disorders among children and adolescents (SCARED-R)]. *Canadian Journal of Behavioural Science/Revue canadienne des sciences du comportement, 44*(1), 70-76. doi: 10.1037/a0023103
- Masten, C. L., Guyer, A. E., Hodgdon, H. B., McClure, E. B., Charney, D. S., Ernst, M., . . . Monk, C. S. (2008). Recognition of facial emotions among maltreated children with high rates of post-traumatic stress disorder. *Child Abuse & Neglect, 32*(1), 139-153. doi: 10.1016/j.chiabu.2007.09.006
- Matsuo, K., Rosenberg, D. R., Easter, P. C., MacMaster, F. P., Chen, H.-H., Nicoletti, M., . . . Soares, J. C. (2008). Striatal volume abnormalities in treatment-naïve patients diagnosed with pediatric major depressive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 18*(2), 121-131. doi: 10.1089/cap.2007.0026
- McCrory, E. J., De Brito, S. A., Kelly, P. A., Bird, G., Sebastian, C. L., Mechelli, A., . . . Viding, E. (2013). Amygdala activation in maltreated children during pre-attentive emotional processing. *The British Journal of Psychiatry, 202*(4), 269-276. doi: 10.1192/bjp.bp.112.116624
- McCrory, E. J., De Brito, S. A., Sebastian, C. L., Mechelli, A., Bird, G., Kelly, P. A., & Viding, E. (2011). Heightened neural reactivity to threat in child victims of family violence. *Current Biology, 21*(23), R947-R948. doi: 10.1016/j.cub.2011.10.015
- McCrory, E. J., De Brito, S. A., & Viding, E. (2011). The impact of childhood maltreatment: A review of neurobiological and genetic factors. [Review]. *Frontiers in Psychiatry, 2*. doi: 10.3389/fpsyt.2011.00048
- McCrory, E. J., De Brito, S. A., & Viding, E. (2012). The link between child abuse and psychopathology: A review of neurobiological and genetic research. *Journal of the Royal Society of Medicine, 105*(4), 151-156. doi: 10.1258/jrsm.2011.110222
- McLaughlin, K. A., Peverill, M., Gold, A. L., Alves, S., & Sheridan, M. A. (2015). Child maltreatment and neural systems underlying emotion regulation. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 54*(9), 753-762. doi: 10.1016/j.jaac.2015.06.010
- McLaughlin, K. A., Sheridan, M. A., Winter, W., Fox, N. A., Zeanah, C. H., & Nelson, C. A. (2014). Widespread reductions in cortical thickness following severe early-life deprivation: a neurodevelopmental pathway to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry, 76*(8), 629-638. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.08.016
- McLeod, B. D., Wood, J. J., & Weisz, J. R. (2007). Examining the association between parenting and childhood anxiety: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review, 27*(2), 155-172. doi: 10.1016/j.cpr.2006.09.002
- McNamara, R., Nandagopal, J., Strakowski, S., & DelBello, M. (2010). Preventative strategies for early-onset bipolar disorder. *CNS Drugs, 24*(12), 983-996. doi: 10.2165/11539700-000000000-00000
- Mehta, M. A., Golembo, N. I., Nosarti, C., Colvert, E., Mota, A., Williams, S. C. R., . . . Sonuga-Barke, E. J. S. (2009). Amygdala, hippocampal and corpus callosum size

- following severe early institutional deprivation: The English and Romanian Adoptees Study Pilot. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50(8), 943-951. doi: 10.1111/j.1469-7610.2009.02084.x
- Merikangas, K. R., Avenevoli, S., Dierker, L., & Grillon, C. (1999). Vulnerability factors among children at risk for anxiety disorders. *Biological Psychiatry*, 46(11), 1523-1535. doi: 10.1016/S0006-3223(99)00172-9
- Merikangas, K. R., He, J.-p., Burstein, M., Swanson, S. A., Avenevoli, S., Cui, L., . . . Swendsen, J. (2010). Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: Results from the national comorbidity survey replication-adolescent supplement (NCS-A). *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(10), 980-989. doi: 10.1016/j.jaac.2010.05.017
- Merikangas, K. R., & Low, N. P. (2004). The epidemiology of mood disorders. *Current Psychiatry Reports*, 6(6), 411-421. doi: 10.1007/s11920-004-0004-1
- Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2012). Fear Extinction as a Model for Translational Neuroscience: Ten Years of Progress. *Annual Review of Psychology*, 63(1), 129-151. doi: 10.1146/annurev.psych.121208.131631
- Milad, M. R., Quirk, G. J., Pitman, R. K., Orr, S. P., Fischl, B., & Rauch, S. L. (2007). A role for the human dorsal anterior cingulate cortex in fear expression. *Biological Psychiatry*, 62(10), 1191-1194. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.04.032
- Milad, M. R., & Rauch, S. L. (2007). The role of the orbitofrontal cortex in anxiety disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1121(1), 546-561. doi: 10.1196/annals.1401.006
- Milad, M. R., Rauch, S. L., Pitman, R. K., & Quirk, G. J. (2006). Fear extinction in rats: Implications for human brain imaging and anxiety disorders. *Biological Psychology*, 73(1), 61-71. doi: 10.1016/j.biopsycho.2006.01.008
- Milad, M. R., Wright, C. I., Orr, S. P., Pitman, R. K., Quirk, G. J., & Rauch, S. L. (2007). Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. *Biological Psychiatry*, 62(5), 446-454. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.10.011
- Milham, M. P., Nugent, A. C., Drevets, W. C., Dickstein, D. S., Leibenluft, E., Ernst, M., . . . Pine, D. S. (2005). Selective reduction in amygdala volume in pediatric anxiety disorders: A voxel-based morphometry investigation. *Biological Psychiatry*, 57(9), 961-966. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.01.038
- Miller, D. C., & Salkind, N. J. (2002). *Handbook of research design and social measurement* (6th ed.). Thousand Oaks: Sage.
- Mills, K. L., Goddings, A. L., Clasen, L. S., Giedd, J. N., & Blakemore, S. J. (2014). The developmental mismatch in structural brain maturation during adolescence. *Developmental Neuroscience*, 36(3-4), 147-160. doi: 10.1159/000362328
- Mitsunaga, M. M., Garrett, A., Howe, M., Karchemskiy, A., Reiss, A., & Chang, K. (2011). Increased subgenual cingulate cortex volume in pediatric bipolar disorder associated with mood stabilizer exposure. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 21(2), 149-155. doi: 10.1089/cap.2010.0094
- Monk, C. S. (2008). The development of emotion-related neural circuitry in health and psychopathology. *Development and Psychopathology*, 20(Special Issue 04), 1231-1250. doi: 10.1017/S095457940800059X

- Monk, C. S., Klein, R. G., Telzer, E. H., Schroth, E. A., Mannuzza, S., Moulton, J. L., . . . Pine, M. D. (2008). Amygdala and nucleus accumbens activation to emotional facial expressions in children and adolescents at risk for major depression. *American Journal of Psychiatry*, 165(165), 90-98. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.06111917
- Monk, C. S., & Pine, D. S. (2004). Childhood anxiety disorders: A cognitive neurobiological perspective. In D. S. Charney & E. J. Nestler (Eds.), *Neurobiology of mental illness* (2nd ed., pp. 1022-1048). Oxford: Oxford University Press.
- Morey, R. A., Petty, C. M., Xu, Y., Pannu Hayes, J., Wagner Ii, H. R., Lewis, D. V., . . . McCarthy, G. (2009). A comparison of automated segmentation and manual tracing for quantifying hippocampal and amygdala volumes. *NeuroImage*, 45(3), 855-866. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.12.033
- Morris, N., & Udry, J. R. (1980). Validation of a self-administered instrument to assess stage of adolescent development. *Journal of Youth and Adolescence*, 9(3), 271-280. doi: 10.1007/bf02088471
- Mueller, S. C., Aouidad, A., Gorodetsky, E., Goldman, D., Pine, D. S., & Ernst, M. (2013). Gray matter volume in adolescent anxiety: An impact of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 52(2), 184-195. doi: 10.1016/j.jaac.2012.11.016
- Nagin, D. S. (2005). *Group-based modeling of development over the life course*. Cambridge, MA: Harvard university press.
- Newman, D. L., Moffitt, T. E., Caspi, A., & Silva, P. A. (1998). Comorbid mental disorders: Implications for treatment and sample selection. *Journal of Abnormal Psychology*, 107(2), 305-311. doi: 10.1037/0021-843x.107.2.305
- Nugent, A. C., Milham, M. P., Bain, E. E., Mah, L., Cannon, D. M., Marrett, S., . . . Drevets, W. C. (2006). Cortical abnormalities in bipolar disorder investigated with MRI and voxel-based morphometry. *NeuroImage*, 30(2), 485-497. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.09.029
- O'doherty, J., Kringelbach, M. L., Rolls, E. T., Hornak, J., & Andrews, C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci*, 4(1), 95-102.
- Paillere Martinot, M. L., Lemaitre, H., Artiges, E., Miranda, R., Goodman, R., Penttila, J., . . . the, I. c. (2014). White-matter microstructure and gray-matter volumes in adolescents with subthreshold bipolar symptoms. [Original Article]. *Mol Psychiatry*, 19(4), 462-470. doi: 10.1038/mp.2013.44
- Panizzon, M. S., Fennema-Notestine, C., Eyler, L. T., Jernigan, T. L., Prom-Wormley, E., Neale, M., . . . Kremen, W. S. (2009). Distinct genetic influences on cortical surface area and cortical thickness. *Cerebral Cortex*. doi: 10.1093/cercor/bhp026
- Pannekoek, J. N., van der Werff, S. J. A., van den Bulk, B. G., van Lang, N. D. J., Rombouts, S. A. R. B., van Buchem, M. A., . . . van der Wee, N. J. A. (2014). Reduced anterior cingulate gray matter volume in treatment-naïve clinically depressed adolescents. *NeuroImage: Clinical*, 4(0), 336-342. doi: 10.1016/j.nicl.2014.01.007
- Park, M.-H., Garrett, A., Boucher, S., Howe, M., Sanders, E., Kim, E., . . . Chang, K. (2015). Amygdalar volumetric correlates of social anxiety in offspring of parents with bipolar disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 234(2), 252-258. doi: 10.1016/j.psychres.2015.09.018

- Pechtel, P., Lyons-Ruth, K., Anderson, C. M., & Teicher, M. H. (2014). Sensitive periods of amygdala development: The role of maltreatment in preadolescence. *NeuroImage*, 97(0), 236-244. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.04.025
- Pelkonen, M., Marttunen, M., Kaprio, J., Huurre, T., & Aro, H. (2008). Adolescent risk factors for episodic and persistent depression in adulthood. A 16-year prospective follow-up study of adolescents. *Journal of Affective Disorders*, 106(1-2), 123-131. doi: 10.1016/j.jad.2007.06.001
- Pérez-Edgar, K., Roberson-Nay, R., Hardin, M. G., Poeth, K., Guyer, A. E., Nelson, E. E., . . . Ernst, M. (2007). Attention alters neural responses to evocative faces in behaviorally inhibited adolescents. *NeuroImage*, 35(4), 1538-1546. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.006
- Perez-Olivas, G., Stevenson, J., & Hadwin, J. (2011). The association between elevated maternal panic-like and depression symptoms and separation-related interpretive biases in offspring. *Journal of Child and Family Studies*, 20(2), 232-239. doi: 10.1007/s10826-010-9408-1
- Peterson, B. S., Warner, V., Bansal, R., Zhu, H., Hao, X., Liu, J., . . . Weissman, M. M. (2009). Cortical thinning in persons at increased familial risk for major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(15), 6273-6278. doi: 10.1073/pnas.0805311106
- Phelps, E. A., Delgado, M. R., Nearing, K. I., & LeDoux, J. E. (2004). Extinction Learning in Humans: Role of the Amygdala and vmPFC. *Neuron*, 43(6), 897-905. doi: 10.1016/j.neuron.2004.08.042
- Phillips, M. L., Ladouceur, C. D., & Drevets, W. C. (2008). A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 13(9), 833-857. doi: 10.1038/mp.2008.65
- Pierce, T., Boivin, M., Frenette, É., Forget-Dubois, N., Dionne, G., & Tremblay, R. E. (2010). Maternal self-efficacy and hostile-reactive parenting from infancy to toddlerhood. *Infant Behavior and Development*, 33(2), 149-158. doi: 10.1016/j.infbeh.2009.12.005
- Pine, D. S. (2003). Developmental psychobiology and response to threats: relevance to trauma in children and adolescents. *Biological Psychiatry*, 53(9), 796-808. doi: 10.1016/s0006-3223(03)00112-4
- Pine, D. S. (2007). Research review: A neuroscience framework for pediatric anxiety disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(7), 631-648. doi: 10.1111/j.1469-7610.2007.01751.x
- Pine, D. S., Cohen, E., Cohen, P., & Brook, J. (1999). Adolescent depressive symptoms as predictors of adult depression: moodiness or mood disorder? *American Journal of Psychiatry*, 156(1), 133-135. doi: 10.1176/ajp.156.1.133
- Pine, D. S., & Cohen, J. A. (2002). Trauma in children and adolescents: risk and treatment of psychiatric sequelae. *Biological Psychiatry*, 51(7), 519-531. doi: 10.1016/s0006-3223(01)01352-x
- Pine, D. S., Cohen, P., Gurley, D., Brook, J., & Ma, Y. (1998). The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. *Archives of General Psychiatry*, 55(1), 56-64. doi: 10.1001/archpsyc.55.1.56
- Pine, D. S., Mogg, K., Bradley, B. P., Montgomery, L., Monk, C. S., McClure, E., . . . Kaufman, J. (2005). Attention bias to threat in maltreated children: implications for

- vulnerability to stress-related psychopathology. *American Journal of Psychiatry*, 162(2), 291-296. doi: 10.1176/appi.ajp.162.2.291
- Pizzagalli, D. A. (2014). Depression, stress, and anhedonia: toward a synthesis and integrated model. *Annual Review of Clinical Psychology*, 10, 393-423. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050212-185606
- Pollak, S. D., & Tolley-Schell, S. A. (2003). Selective attention to facial emotion in physically abused children. *Journal of Abnormal Psychology*, 112(3), 323-338. doi: 10.1037/0021-843x.112.3.323
- Preisig, M., Strippoli, M.-P. F., Castelao, E., Merikangas, K. R., Gholam-Rezaee, M., Marquet, P., . . . Vandeleur, C. L. (2016). The specificity of the familial aggregation of early-onset bipolar disorder: A controlled 10-year follow-up study of offspring of parents with mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, 190, 26-33. doi: 10.1016/j.jad.2015.10.005
- Price, J. L., & Drevets, W. C. (2012). Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(1), 61-71. doi: 10.1016/j.tics.2011.12.011
- Qin, S., Young, C. B., Duan, X., Chen, T., Supekar, K., & Menon, V. (2014). Amygdala subregional structure and intrinsic functional connectivity predicts individual differences in anxiety during early childhood. *Biological Psychiatry*, 75(11), 892-900. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.10.006
- Rakic, P. (2000). Radial unit hypothesis of neocortical expansion. *Evolutionary Developmental Biology of the Cerebral Cortex* (pp. 30-45): John Wiley & Sons, Ltd.
- Rao, U., Chen, L.-A., Bidesi, A. S., Shad, M. U., Thomas, M. A., & Hammen, C. L. (2010). Hippocampal changes associated with early-life adversity and vulnerability to depression. *Biological Psychiatry*, 67(4), 357-364. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.10.017
- Rapee, R. M., Schniering, C. A., & Hudson, J. L. (2009). Anxiety disorders during childhood and adolescence: origins and treatment. *Annual Review of Clinical Psychology*, 5, 311-341. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.032408.153628
- Raznahan, A., Shaw, P., Lalonde, F., Stockman, M., Wallace, G. L., Greenstein, D., . . . Giedd, J. N. (2011). How does your cortex grow? *The Journal of Neuroscience*, 31(19), 7174-7177. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0054-11.2011
- Reichart, C. G., Wals, M., Hillegers, M. H. J., Ormel, J., Nolen, W. A., & Verhulst, F. C. (2004). Psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *Journal of Affective Disorders*, 78(1), 67-71. doi: 10.1016/S0165-0327(02)00178-7
- Reiff, M. I. (2003). A 12-year prospective study of the long-term effects of early child physical maltreatment on psychological, behavioral, and academic problems in adolescents. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 24(1), 80-81.
- Reynolds, S., Carrey, N., Jaworska, N., Langevin, L., Yang, X.-R., & MacMaster, F. (2014). Cortical thickness in youth with major depressive disorder. *BMC Psychiatry*, 14(1), 83. doi: 10.1186/1471-244X-14-83
- Richert, K. A., Carrion, V. G., Karchemskiy, A., & Reiss, A. L. (2006). Regional differences of the prefrontal cortex in pediatric PTSD: an MRI study. *Depression and Anxiety*, 23(1), 17-25. doi: 10.1002/da.20131
- Rive, M. M., van Rooijen, G., Veltman, D. J., Phillips, M. L., Schene, A. H., & Ruhé, H. G. (2013). Neural correlates of dysfunctional emotion regulation in major depressive

- disorder. A systematic review of neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(10, Part 2), 2529-2553. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.07.018
- Roberts, G., Green, M. J., Breakspear, M., McCormack, C., Frankland, A., Wright, A., . . . Mitchell, P. B. (2013). Reduced inferior frontal gyrus activation during response inhibition to emotional stimuli in youth at high risk of bipolar disorder. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Biol Psychiatry*, 74(1), 55-61. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.11.004
- Rosso, I. M., Cintron, C. M., Steingard, R. J., Renshaw, P. F., Young, A. D., & Yurgelun-Todd, D. A. (2005). Amygdala and hippocampus volumes in pediatric major depression. *Biological Psychiatry*, 57(1), 21-26. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.10.027
- Russo, S. J., & Nestler, E. J. (2013). The brain reward circuitry in mood disorders. [Review]. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(9), 609-625. doi: 10.1038/nrn3381
- Saint-Laurent, L. (1990). Étude psychométrique de l'Inventaire de dépression pour enfants de Kovacs auprès d'un échantillon francophone. [Psychometric study of Kovacs's Children's Depression Inventory with a French-speaking sample.]. *Canadian Journal of Behavioural Science/Revue canadienne des sciences du comportement*, 22(4), 377-384. doi: 10.1037/h0078990
- Sanches, M., Roberts, R. L., Sassi, R. B., Axelson, D., Nicoletti, M., Brambilla, P., . . . Soares, J. C. (2005). Developmental abnormalities in striatum in young bipolar patients: a preliminary study. *Bipolar Disorders*, 7(2), 153-158. doi: 10.1111/j.1399-5618.2004.00178.x
- Sanches, M., Sassi, R. B., Axelson, D., Nicoletti, M., Brambilla, P., Hatch, J. P., . . . Soares, J. C. (2005). Subgenual prefrontal cortex of child and adolescent bipolar patients: a morphometric magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 138(1), 43-49. doi: 10.1016/j.psychresns.2004.11.004
- Sandman, C. A., Buss, C., Head, K., & Davis, E. P. (2015). Fetal exposure to maternal depressive symptoms is associated with cortical thickness in late childhood. *Biological Psychiatry*, 77(4), 324-334. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.06.025
- Scherf, K. S., Behrmann, M., & Dahl, R. E. (2012). Facing changes and changing faces in adolescence: A new model for investigating adolescent-specific interactions between pubertal, brain and behavioral development. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 2(2), 199-219. doi: 10.1016/j.dcn.2011.07.016
- Scherf, K. S., Smyth, J. M., & Delgado, M. R. (2013). The amygdala: An agent of change in adolescent neural networks. *Hormones and behavior*, 64(2), 298-313. doi: 10.1016/j.yhbeh.2013.05.011
- Scott, E. M., Hermens, D. F., Naismith, S. L., Guastella, A. J., De Regt, T., White, D., . . . Hickie, I. B. (2013). Distinguishing young people with emerging bipolar disorders from those with unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 144(3), 208-215. doi: 10.1016/j.jad.2012.06.031
- Shad, M. U., Muddasani, S., & Rao, U. (2012). Gray matter differences between healthy and depressed adolescents: a Voxel-Based Morphometry study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 22(3), 190-197. doi: 10.1089/cap.2011.0005
- Shaw, P., Kabani, N. J., Lerch, J. P., Eckstrand, K., Lenroot, R., Gogtay, N., . . . Rapoport, J. L. (2008). Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *The Journal of Neuroscience*, 28(14), 3586-3594. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5309-07.2008

- Shin, L. M., & Liberzon, I. (2009). The Neurocircuitry of Fear, Stress, and Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 169-191. doi: 10.1038/npp.2009.83
- Shin, L. M., Rauch, S. L., & Pitman, R. K. (2006). Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1071(1), 67-79. doi: 10.1196/annals.1364.007
- Siegle, G. J., Konecky, R. O., Thase, M. E., & Carter, C. S. (2003). Relationships between amygdala volume and activity during emotional information processing tasks in depressed and never-depressed individuals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 985(1), 481-484.
- Singh, M. K., Chang, K. D., Chen, M. C., Kelley, R. G., Garrett, A., Mitsunaga, M. M., . . . Gotlib, I. H. (2012). Volumetric reductions in the subgenual anterior cingulate cortex in adolescents with bipolar I disorder. *Bipolar Disorders*, 14(6), 585-596. doi: 10.1111/j.1399-5618.2012.01043.x
- Singh, M. K., Chang, K. D., Kelley, R. G., Cui, X., Sherdell, L., Howe, M. E., . . . Reiss, A. L. (2013). Reward processing in adolescents with bipolar I disorder. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 52(1), 68-83. doi: 10.1016/j.jaac.2012.10.004
- Singh, M. K., Delbello, M. P., Adler, C. M., Stanford, K. E., & Strakowski, S. M. (2008). Neuroanatomical characterization of child offspring of bipolar parents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47(5), 526-531. doi: 10.1097/CHI.0b013e318167655a
- Singh, M. K., DelBello, M. P., Stanford, K. E., Soutullo, C., McDonough-Ryan, P., McElroy, S. L., & Strakowski, S. M. (2007). Psychopathology in children of bipolar parents. *Journal of Affective Disorders*, 102(1-3), 131-136. doi: 10.1016/j.jad.2007.01.004
- Smoller, J. W., & Finn, C. T. (2003). *Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder*. Paper presented at the American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics.
- StatisticsCanada. (1995). *Overview of the Canadian National Longitudinal Study of Children and Youth (NLSCY) survey instruments for 1994-95 data collection, cycle 1*. Ottawa: Author.
- Stein, M. B., Fuetsch, M., Müller, N., Höfler, M., Lieb, R., & Wittchen, H. (2001). Social anxiety disorder and the risk of depression: A prospective community study of adolescents and young adults. *Archives of General Psychiatry*, 58(3), 251-256. doi: 10.1001/archpsyc.58.3.251
- Strawn, J. R., John Wegman, C., Dominick, K. C., Swartz, M. S., Wehry, A. M., Patino, L. R., . . . DelBello, M. P. (2014). Cortical surface anatomy in pediatric patients with generalized anxiety disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, 28(7), 717-723. doi: 10.1016/j.janxdis.2014.07.012
- Strawn, J. R., Wehry, A. M., Chu, W.-J., Adler, C. M., Eliassen, J. C., Cerullo, M. A., . . . DelBello, M. P. (2013). Neuroanatomic abnormalities in adolescents with generalized anxiety disorder: a voxel-based morphometry study. *Depression and Anxiety*, 30(9), 842-848. doi: 10.1002/da.22089
- Sugranyes, G., de la Serna, E., Romero, S., Sanchez-Gistau, V., Calvo, A., Moreno, D., . . . Castro-Fornieles, J. (2015). Gray matter volume decrease distinguishes schizophrenia from bipolar offspring during childhood and adolescence. *Journal of the American*

- Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 54(8), 677-684.e672. doi: 10.1016/j.jaac.2015.05.003
- Suzuki, H., Botteron, K., Luby, J., Belden, A., Gaffrey, M., Babb, C., . . . Barch, D. (2013). Structural-functional correlations between hippocampal volume and cortico-limbic emotional responses in depressed children. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 13(1), 135-151. doi: 10.3758/s13415-012-0121-y
- Taki, Y., Hashizume, H., Thyreau, B., Sassa, Y., Takeuchi, H., Wu, K., . . . Kawashima, R. (2013). Linear and curvilinear correlations of brain gray matter volume and density with age using voxel-based morphometry with the Akaike information criterion in 291 healthy children. *Human Brain Mapping*, 34(8), 1857-1871. doi: 10.1002/hbm.22033
- Tanaka, C., Matsui, M., Uematsu, A., Noguchi, K., & Miyawaki, T. (2012). Developmental Trajectories of the Fronto-Temporal Lobes from Infancy to Early Adulthood in Healthy Individuals. *Developmental Neuroscience*, 34(6), 477-487. doi: 10.1159/000345152
- Tarullo, A. R., & Gunnar, M. R. (2006). Child maltreatment and the developing HPA axis. *Hormones and behavior*, 50(4), 632-639. doi: 10.1016/j.yhbeh.2006.06.010
- Teicher, M. H., & Samson, J. A. (2013). Childhood maltreatment and psychopathology: a case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *American Journal of Psychiatry*, 170(10), 1114-1133. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12070957
- The Research Units On Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study, G. (2002). The pediatric anxiety rating scale (PARS): Development and psychometric properties. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 41(9), 1061-1069. doi: 10.1097/00004583-200209000-00006
- Tottenham, N., Hare, T. A., Quinn, B. T., McCarry, T. W., Nurse, M., Gilhooly, T., . . . Casey, B. J. (2010). Prolonged institutional rearing is associated with atypically large amygdala volume and difficulties in emotion regulation. *Developmental Science*, 13(1), 46-61. doi: 10.1111/j.1467-7687.2009.00852.x
- Tottenham, N., & Sheridan, M. A. (2010). A Review of Adversity, The Amygdala and the Hippocampus: A Consideration of Developmental Timing. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3, 1-18. doi: 10.3389/neuro.09.068.2009
- Treadway, M. T., Grant, M. M., Ding, Z., Hollon, S. D., Gore, J. C., & Shelton, R. C. (2009). Early adverse events, HPA activity and rostral anterior cingulate volume in MDD. *PLoS ONE*, 4(3), e4887. doi: 10.1371/journal.pone.0004887
- Tupler, L. A., & De Bellis, M. D. (2006). Segmented hippocampal volume in children and adolescents with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 59(6), 523-529. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.08.007
- Turgeon, L., & Chartrand, É. (2003). Psychometric Properties of the French Canadian Version of the State-Trait Anxiety Inventory for Children. *Educational and Psychological Measurement*, 63(1), 174-185.
- Turner, S. M., Beidel, D. C., & Costello, A. (1987). Psychopathology in the offspring of anxiety disorders patients. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*, 55(2), 229-235.
- Turner, S. M., Beidel, D. C., & Roberson-Nay, R. (2005). Offspring of anxious parents: Reactivity, habituation, and anxiety-proneness. *Behaviour Research and Therapy*, 43(10), 1263-1279. doi: 10.1016/j.brat.2004.09.005

- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., . . . Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*, 15(1), 273-289. doi: 10.1006/nimg.2001.0978
- Uematsu, A., Matsui, M., Tanaka, C., Takahashi, T., Noguchi, K., Suzuki, M., & Nishijo, H. (2012). Developmental trajectories of amygdala and hippocampus from infancy to early adulthood in healthy individuals. *PLoS ONE*, 7(10), e46970.
- Van Goozen, S. H. M., & Fairchild, G. (2008). How can the study of biological processes help design new interventions for children with severe antisocial behavior? *Development and Psychopathology*, 20(03), 941-973. doi: 10.1017/S095457940800045X
- Vandeleur, C., Rothen, S., Gholam-Rezaee, M., Castelao, E., Vidal, S., Favre, S., . . . Preisig, M. (2012). Mental disorders in offspring of parents with bipolar and major depressive disorders. *Bipolar Disorders*, 14(6), 641-653. doi: 10.1111/j.1399-5618.2012.01048.x
- Vandeleur, C., Rothen, S., Gholam-Rezaee, M., Castelao, E., Vidal, S., Favre, S., . . . Preisig, M. (2012). Mental disorders in offspring of parents with bipolar and major depressive disorders. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Bipolar Disord*, 14(6), 641-653. doi: 10.1111/j.1399-5618.2012.01048.x
- Velting, O. N., & Albano, A. M. (2001). Current Trends in the Understanding and Treatment of Social Phobia in Youth. [10.1017/S0021963001006588]. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 42(01), 127-140. doi: 10.1017/S0021963001006588
- Vythilingam, M., Heim, C., Newport, J., Miller, A. H., Anderson, E., Bronen, R., . . . Bremner, J. D. (2002). Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *The American journal of psychiatry*, 159(12), 2072-2080. doi: 10.1176/appi.ajp.159.12.2072
- Waddell, C., Hua, J. M., Orion, M. G., Peters, R. D., & McEwan, K. (2007). Preventing Mental Disorders in Children: A Systematic Review to Inform Policy-Making. *Canadian Journal of Public Health / Revue Canadienne de Sante'e Publique*, 98(3), 166-173. doi: 10.2307/41994905
- Wagner, K. D., Robert, M. A., Emslie, G. J., Findling, R. L., Gracious, B. L., & Reed, M. L. (2006). Validation of the Mood Disorder Questionnaire for bipolar disorders in adolescents. *J Clin Psychiatry*, 67, 827-830.
- Walsh, N. D., Dalglish, T., Lombardo, M. V., Dunn, V. J., Van Harmelen, A.-L., Ban, M., & Goodyer, I. M. (2014). General and specific effects of early-life psychosocial adversities on adolescent grey matter volume. *NeuroImage: Clinical*, 4(0), 308-318. doi: 10.1016/j.nicl.2014.01.001
- Wechsler, D. (2003). *WISC-IV technical and interpretive manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Weems, C. F., Costa, N. M., Watts, S. E., Taylor, L. K., & Cannon, M. F. (2007). Cognitive errors, anxiety sensitivity, and anxiety control beliefs: their unique and specific associations with childhood anxiety symptoms. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Behavior Modification*, 31(2), 174-201.
- Welborn, B. L., Papademetris, X., Reis, D. L., Rajeevan, N., Bloise, S. M., & Gray, J. R. (2009). Variation in orbitofrontal cortex volume: relation to sex, emotion regulation and affect. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. doi: 10.1093/scan/nsp028

- Weniger, G., Lange, C., & Irle, E. (2006). Abnormal size of the amygdala predicts impaired emotional memory in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 94(1-3), 219-229. doi: 10.1016/j.jad.2006.04.017
- Weniger, G., Lange, C., Sachsse, U., & Irle, E. (2008). Amygdala and hippocampal volumes and cognition in adult survivors of childhood abuse with dissociative disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118(4), 281-290. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01246.x
- Whittle, S., Dennison, M., Vijayakumar, N., Simmons, J. G., Yücel, M., Lubman, D. I., . . . Allen, N. B. (2013). Childhood maltreatment and psychopathology affect brain development during adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 52(9), 940-951. doi: 10.1016/j.jaac.2013.06.007
- Whittle, S., Simmons, J. G., Dennison, M., Vijayakumar, N., Schwartz, O., Yap, M. B. H., . . . Allen, N. B. (2014). Positive parenting predicts the development of adolescent brain structure: A longitudinal study. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 8(0), 7-17. doi: 10.1016/j.dcn.2013.10.006
- Wierenga, L. M., Langen, M., Ambrosino, S., van Dijk, S., Oranje, B., & Durston, S. (2014). Typical development of basal ganglia, hippocampus, amygdala and cerebellum from age 7 to 24. *NeuroImage*, 96(0), 67-72. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.03.072
- Wierenga, L. M., Langen, M., Oranje, B., & Durston, S. (2014). Unique developmental trajectories of cortical thickness and surface area. *NeuroImage*, 87, 120-126. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.11.010
- Wilke, M., Kowatch, R. A., DelBello, M. P., Mills, N. P., & Holland, S. K. (2004). Voxel-based morphometry in adolescents with bipolar disorder: first results. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 131(1), 57-69. doi: 10.1016/j.psychresns.2004.01.004
- Windham, A. M., Rosenberg, L., Fuddy, L., McFarlane, E., Sia, C., & Duggan, A. K. (2004). Risk of mother-reported child abuse in the first 3 years of life. *Child Abuse & Neglect*, 28(6), 645-667. doi: 10.1016/j.chiabu.2004.01.003
- Winkler, A. M., Kochunov, P., Blangero, J., Almasy, L., Zilles, K., Fox, P. T., . . . Glahn, D. C. (2010). Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies. *NeuroImage*, 53(3), 1135-1146. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.12.028
- Wisner Fries, A. B., & Pollak, S. D. (2004). Emotion understanding in postinstitutionalized Eastern European children. *Development and Psychopathology*, 16(02), 355-369. doi: 10.1017/S0954579404044554
- Wood, J. J., McLeod, B. D., Sigman, M., Hwang, W.-C., & Chu, B. C. (2003). Parenting and childhood anxiety: theory, empirical findings, and future directions. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44(1), 134-151. doi: 10.1111/1469-7610.00106
- Yan, X. (2012). Amygdala, Childhood Adversity and Psychiatric Disorders. *The amygdala-A discrete multitasking manager*. Available from: <http://www.intechopen.com/books/the-amygdala-a-discrete-multitasking-manager/amygdala-childhood-adversity-and-psychiatric-disorders>.
- Yehuda, R., Golier, J. A., & Kaufman, S. (2005). Circadian rhythm of salivary cortisol in holocaust survivors with and without PTSD. *American Journal of Psychiatry*, 162(5), 998-1000. doi: 10.1176/appi.ajp.162.5.998
- Youngstrom, E. A., Danielson, C. K., Findling, R. L., Gracious, B. L., & Calabrese, J. R. (2002). Factor structure of the Young Mania Rating Scale for use with youths ages 5 to

17 years. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 31(4), 567-572. doi: 10.1207/S15374424JCCP3104_15

Annexe 1: Questionnaire sur les pratiques parentales

Code sujet :

Initiales évaluateur :

Date de la visite :
(JJ) (MM) (AAAA)

Questionnaire sur les pratiques parentales

Le présent questionnaire doit être rempli par la mère de l'enfant.

Merci de votre collaboration qui demeure essentielle au succès de cette étude. Il est important de répondre à toutes les questions au meilleur de votre connaissance. Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse. Donnez une seule réponse à chaque question, à moins d'indication contraire.

Veuillez remettre le questionnaire complété à l'assistante.

Statut du questionnaire:

Complété	1
Partiellement complété	2
Non complété	3

Date de réception:
(Jour) (Mois) (Année)

Concernant vos habitudes parentales...

Les prochaines questions portent sur les choses que votre enfant a faites au cours des 12 derniers mois et sur la façon dont vous avez réagi.

1. Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence vous est-il arrivé de parler ou de jouer avec votre enfant, de concentrer votre attention l'un sur l'autre pendant cinq minutes ou plus, pour le simple plaisir?

- | | |
|-----------------------------------------|---|
| Jamais..... | 1 |
| Environ une fois par mois ou moins..... | 2 |
| Environ une fois aux 2 semaines..... | 3 |
| Environ une fois par semaine..... | 4 |
| Quelques fois par semaine..... | 5 |
| Une ou deux fois par jour..... | 6 |
| Plusieurs fois par jour..... | 7 |

2. Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence vous est-il arrivé de vous fâcher après votre enfant à la suite d'une parole ou d'un geste qu'il/elle n'était pas sensé de dire ou faire?

- | | |
|-----------------------------------------|---|
| Jamais..... | 1 |
| Environ une fois par mois ou moins..... | 2 |
| Environ une fois aux 2 semaines..... | 3 |
| Environ une fois par semaine..... | 4 |
| Quelques fois par semaine..... | 5 |
| Une ou deux fois par jour..... | 6 |
| Plusieurs fois par jour..... | 7 |

3. Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence vous est-il arrivé de faire avec votre enfant une activité spéciale qu'il/elle aime?

- | | |
|-----------------------------------------|---|
| Jamais..... | 1 |
| Environ une fois par mois ou moins..... | 2 |
| Environ une fois aux 2 semaines..... | 3 |
| Environ une fois par semaine..... | 4 |
| Quelques fois par semaine..... | 5 |
| Une ou deux fois par jour..... | 6 |
| Plusieurs fois par jour..... | 7 |

4. Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence vous est-il arrivé de taper votre enfant lorsqu'il/elle s'était montré difficile?

- Jamais..... 1
 Environ une fois par mois ou moins..... 2
 Environ une fois aux 2 semaines..... 3
 Environ une fois par semaine..... 4
 Quelques fois par semaine..... 5
 Une ou deux fois par jour..... 6
 Plusieurs fois par jour..... 7

Au cours des 12 derniers mois...	Jamais	Moins de la moitié du temps	Environ la moitié du temps	Plus de la moitié du temps	Tout le temps
5. Si vous lui avez dit qu'il/elle serait puni(e) s'il/elle ne cessait pas de faire quelque chose et qu'il/elle continuait de le faire, à quelle fréquence le/la punissiez-vous?	1	2	3	4	5
6. Lorsque votre enfant hésitait en présence d'enfants ou d'adultes inconnus, à quelle fréquence vous est-il arrivé d'insister pour qu'il/elle se "dégène" rapidement?	1	2	3	4	5
7. À quelle fréquence laissiez-vous passer des choses pour lesquelles vous pensiez que votre enfant aurait dû être puni?	1	2	3	4	5
8. À quelle fréquence vous mettiez-vous en colère lorsque vous punissiez votre enfant?	1	2	3	4	5
9. À quelle fréquence votre enfant a-t-il/elle réussi à éviter une punition lorsqu'il/elle le voulait vraiment?	1	2	3	4	5
10. Lorsque votre enfant se trouvait devant un problème avec ses amis/es, à quelle fréquence vous est-il arrivé de lui dire ce qu'il/elle devait faire?	1	2	3	4	5
11. Lorsque vous punissiez votre enfant, à quelle fréquence ne tenait-il/elle pas compte de la punition que vous lui donniez ou infligiez?	1	2	3	4	5

Au cours des 12 derniers mois, lorsque votre enfant désobéissait aux règles ou faisait des choses qui lui étaient défendues, à quelle fréquence vous est-il arrivé :

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Tout le temps
12. De ne pas tenir compte de ce qu'il/elle faisait, de ne rien faire?	1	2	3	4	5
13. D'élever la voix, de le/la gronder ou de lui crier après?	1	2	3	4	5
14. De discuter calmement du problème avec lui/elle?	1	2	3	4	5
15. De lui infliger ou donner des punitions corporelles?	1	2	3	4	5
16. De lui expliquer d'autres façons de se comporter qui sont acceptables?	1	2	3	4	5
17. De lui retirer des privilèges ou de l'envoyer à sa chambre?	1	2	3	4	5

De temps à autre, des situations ou des circonstances différentes surviennent et peuvent avoir un effet sur la vie familiale. Les prochaines questions portent sur certaines situations de ce genre.

18. À quelle fréquence regarde-t-il/elle des émissions de télévision ou des films qui contiennent beaucoup de scènes de violence?

Jamais..... 1
 Rarement..... 2
 Parfois..... 3
 Souvent..... 4

19. À quelle fréquence voit-t-il/elle à la maison des adultes ou des adolescents se battre, se frapper ou tenter de faire du mal à d'autres?

Jamais..... 1
 Rarement..... 2
 Parfois..... 3
 Souvent..... 4

20. Combien de ses ami(e)s intimes connaissez-vous de vue et par leur prénom et leur nom de famille?

- | | |
|----------------------------------------|---|
| Tous/toutes..... | 1 |
| La plupart..... | 2 |
| À peu près la moitié..... | 3 |
| Seulement quelques-un(e)s..... | 4 |
| Aucun(e)..... | 5 |
| Ne s'applique pas (pas d'ami(e)s)..... | 7 |

21. Est-ce que votre enfant fréquente d'autres enfants que vous croyez être souvent fauteurs de troubles?

- | | |
|---------------|---|
| Jamais..... | 1 |
| Rarement..... | 2 |
| Parfois..... | 3 |
| Souvent..... | 4 |

Vos commentaires

Si vous avez des commentaires, n'hésitez pas à nous en faire part.

Merci pour votre participation

Annexe 2: Liste des publications

Articles publiés

Lamoureux Tremblay, V., Maheu, F.S., **Suffren, S.**, & Saint-Amour, D. (2016). L'exposition aux contaminants environnementaux comme un facteur de risque au développement de troubles intérieurs. *Revue Québécoise de Psychologie*, 37(2), 65-96.

Chauret, M., La Buissonnière-Ariza, V., Lamoureux Tremblay, V., **Suffren, S.**, Servonnet, A., Pine, D.S., & Maheu, F.S. (2014). The conditioning and extinction of fear in adolescents: What's sex got to do with it? *Biological Psychology*, 100, 97-105.

Braun, C.M.J., Delisle, J., **Suffren, S.**, & Bolduc, M. (2012). Atypical right-left balance of visuomotor awareness in adult ADHD (combined type) on a test of executive function. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*, 1-22.

Suffren, S., Braun, C.M.J., Guimond, A., & Devinsky, O. (2011). Opposed hemispheric specialisations for hypersexuality and orgasm? *Epilepsy and Behavior*, 21, 12-19.

Braun, C.M.J., Achim, A., Gauvin, G., Desjardins, S., Roberge, C., & **Suffren, S.** (2011). New variations of intra and interhemispheric processing indexed by the Dimond paradigm. *American Journal of Psychology*, 124(2), 163-176.

Braun, C.M.J. & **Suffren, S.** (2010). A general neuropsychological model of delusion. *Cognitive Neuropsychiatry*, 1, 1-39.

Articles soumis

Suffren, S., La Buissonnière-Ariza, V., Tucholka, A., Nassim, M., Séguin, J., Boivin, M., Singh, M.K., Foland-Ross, L., Lepore, F., Gotlib, I., Tremblay, R.E., & Maheu, F.S. Prefrontal cortex and limbic gray matter volumes in adolescents are associated with chronic harsh parenting practices.

Suffren, S., Chauret, M., Nassim, M., Lepore, F., & Maheu, F.S. On a continuum to anxiety disorders: adolescents at parental risk for anxiety show reduced medial PFC thickness and altered limbic gray matter volumes.

Kraushaar, C., **Suffren, S.**, Goubran, M., Nassim, M., Zoughlami, A., Lepore, F., & Maheu, F.S. Structural fronto-limbic abnormalities as neural marker of parental risk for bipolar disorder in youths.